

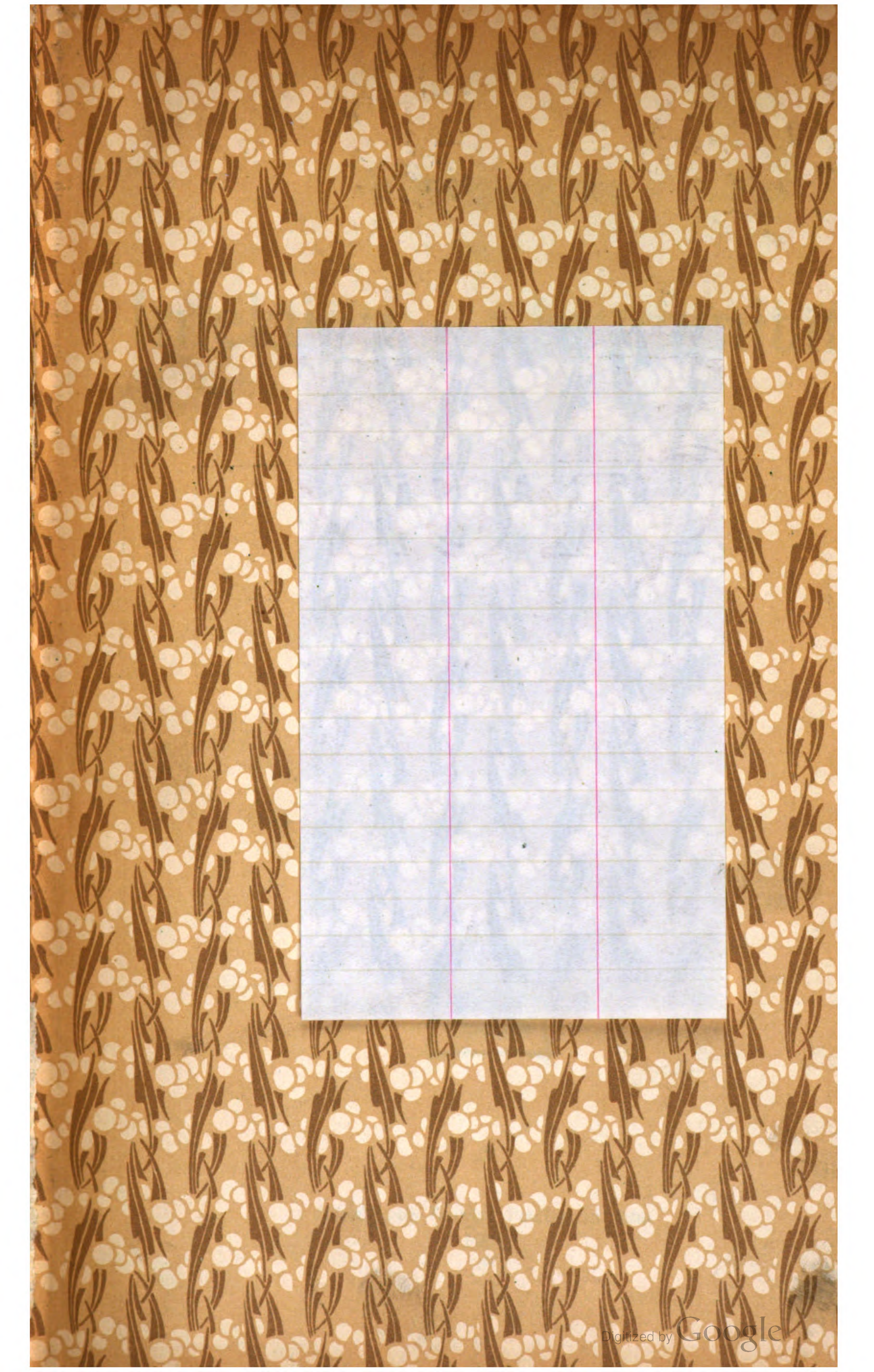
Dr. Paul Th. Müller

Vorlesungen über Infektion und Immunität





No. 7793.51
PROPERTY OF THE
PUBLIC LIBRARY OF THE
CITY OF BOSTON,
DEPOSITED IN THE
BOSTON MEDICAL LIBRARY.
THE TRUSTEES OF THE
PUBLIC LIBRARY
LUX
OMNIUM
CIVIUM
OF THE CITY OF
BOSTON
1852 · 1878
Digitized by Google



Vorlesungen

über

Infektion und Immunität.

Von

Dr. Paul Th. Müller

Privatdozent für Hygiene an der Universität Graz.

Mit 16 Abbildungen im Text.



Verlag von Gustav Fischer in Jena.

1904.

Vorwort.

Vorliegendes Büchlein ging aus den Vorlesungen hervor, welche ich im Wintersemester 1903 an der Grazer Universität gehalten habe. Vorlesungen über ein so ausgedehntes Wissensgebiet, wie es die Lehre von Infektion und Immunität heute bereits darstellt, müssen natürlicherweise von vornherein auf eine erschöpfende, alle Detailfragen behandelnde Darstellung des Gegenstandes verzichten. Dieselben wollen vielmehr einerseits eine Übersicht über die wichtigsten, feststehenden Tatsachen geben, andererseits aber, soweit dies bis jetzt möglich erscheint, deren Zusammenhang untereinander und mit allgemein biologischen Phänomenen klarzulegen suchen. Aus diesem Grunde wurde der Darstellung der neuesten theoretischen Anschauungen und der auf diesem Gebiete zur Entwicklung gelangten Denkmethodik ein ebenso breiter Platz eingeräumt, wie der Besprechung der experimentell gefundenen Tatsachen.

Sollte dies Büchlein dazu beitragen, die Kenntnis der ebenso wichtigen wie interessanten Forschungsergebnisse der letzten Jahre einem weiteren ärztlichen Publikum zu vermitteln und das Interesse und Verständnis für dieses Wissensgebiet zu fördern, so würde ich seine Aufgabe für vollständig erfüllt erachten.

Der Verfasser.

Inhaltsverzeichnis.

Corrigendum.

Auf Seite 161 und 162 ist im Text
statt Fig. 1 zu lesen Fig. 2 und
statt Fig. 2 zu lesen Fig. 3.

I. Einleitung.

Als ROBERT KOCH zu Beginn der achtziger Jahre des vorigen Jahrhunderts der medizinischen Wissenschaft seine genialen Methoden der Bakterienbeobachtung und Reinzüchtung geschenkt und mit Hilfe derselben in kurzem Zeitraum eine Reihe der wichtigsten Entdeckungen gemacht hatte, die bald von allen Seiten bestätigt und erweitert wurden, da hatte es den Anschein, als ob nunmehr mit einem Schlage das ganze Problem der Infektionskrankheiten wenigstens im Prinzip gelöst sei und als ob die mehr als ein Jahrhundert alte Frage nach der pathogenen Bedeutung der Mikroorganismen einer einfachen und klaren Beantwortung entgegengereift sei. Die mit fast unfehlbarer Sicherheit verlaufenden Laboratoriumsexperimente, die Konstanz des Vorkommens der einzelnen pathogenen Keime in den betreffenden pathologischen Produkten und viele ähnliche Tatsachen ließen einen Zweifel nicht mehr aufkommen, daß die einzige notwendige und zureichende Bedingung für das Zustandekommen einer Infektionskrankheit in der Anwesenheit der spezifischen Bakterien gelegen sei, und die einzige Aufgabe, die der Zukunft überlassen schien, war die, für alle möglichen infektiösen Prozesse die Erreger zu ermitteln und deren Eigenschaften zu studieren.

Heute, wo der erste Entdeckerrausch verflogen ist, dem allerdings die eigentlichen Meister der Bakteriologie weit weniger unterlegen waren, als das größere ärztliche Publikum, sind wir, in dem Maße, als unsere Kenntnisse über Infektion und Infektionserreger sich vermehrt haben, viel bescheidener geworden; da, wo wir bereits alle Details klar zu durchschauen glaubten, haben sich eine Fülle neuer Probleme aufgetan, viele klinische Erfahrungen, die man im ersten bakteriologischen Übereifer zum Gerümpel zu verweisen geneigt war, treten wieder in ihre Rechte ein, und wenn wir gewiß den ungeheuren Fortschritt anerkennen, den wir KOCHS und seiner Schüler Entdeckungen verdanken, so müssen wir doch andererseits zugeben, daß wir derzeit noch weit von dem Ziele entfernt sind, das man bereits erreicht zu haben wähnte.

Die Verhältnisse liegen nämlich viel komplizierter, als man sich vor etwa 20 Jahren noch vorgestellt hatte. Es kann heute keinem Zweifel mehr unterliegen, daß die bloße Anwesenheit pathogener Keime auf der äußeren oder inneren Leibesoberfläche durchaus noch nicht ausreichend ist, um eine Infektionskrankheit hervorzurufen. Auch wenn wir ganz davon absehen, daß bei vielen infektiösen Erkrankungen während der Periode der Rekonvalenszenz die Erreger noch lange Zeit in

den Se- und Exkreten ein saprophytisches Dasein zu führen vermögen; daß z. B. in den wieder vollkommen normal gewordenen Faeces von Cholerarekonvaleszenten die KOCHschen Vibrionen noch durch 48 Tage und länger nachweisbar sein können, oder daß nach überstandenem Typhus oft noch monatelang Typhusbazillen im Harn und Kot ausgeschieden werden; daß ferner in der Mundhöhle von Personen, die an Pneumonie, Influenza oder Diphtherie erkrankt waren, die betreffenden Erreger, und zwar nicht etwa im abgeschwächten, sondern im vollvirulenten Zustande vegetieren können — wenn wir von allen diesen Tatsachen, die ja nicht ganz eindeutig sind und die man sich ja auch durch eine erworbene Immunität der Wirtspersonen erklären könnte, absehen, so gibt es genug sichere Beweise dafür, daß in der Tat die bloße Gegenwart gewisser Krankheitserreger noch nicht zur Entstehung einer Infektionskrankheit genügt. Auf der Haut der meisten Menschen, in der Gegend der Lippen und an den Nasenflügeln, die ja so häufig der Ausgangspunkt von Erysipelen sind, an den Fingern, unter den Nägeln finden sich regelmäßig die als Eitererreger bekannten Staphylokokken, manchmal sogar auch Streptokokken. Auf der vollkommen normalen Conjunctiva hat man in etwa 4 % der untersuchten Fälle den Pneumokokkus angetroffen. In der Nasenhöhle fand man Staphylokokken, Streptokokken und Pneumokokken, bei Krankenwärtern, die viel mit Phthisikern zu tun hatten, sogar gelegentlich Tuberkelbazillen. In der Mundhöhle hat man, neben einer Fülle der verschiedensten teils pathogenen, teils unschädlichen Mikroorganismen, echte vollvirulente Diphtheriebazillen nachweisen können, und zwar bemerkenswerterweise viel häufiger (nämlich in 8 % der Fälle) bei Personen, die in der Umgebung von Diphtheriekranken lebten, als bei solchen, die keine Gelegenheit hatten, mit derartigen Kranken zu verkehren (ca. 2½ %). Besonders reichlich ist aber die Ausbeute an pathogenen Mikroorganismen, wenn man die Bakterienflora des Darmkanals daraufhin einer Untersuchung unterzieht. Abgesehen von dem vulgären Bacterium coli, das ja auch unter Umständen pathogene Wirkungen entfalten kann, und von den gewöhnlichen Eitererregern, Staphylokokken und Streptokokken, die man gelegentlich im Darminhalte antrifft, finden sich besonders bei Pflanzenfressern fast regelmäßig die Erreger des Tetanus und malignen Ödems in den Faeces vor, ohne daß diese so empfänglichen Tiere, die einer subkutanen Infektion mit diesen Mikroorganismen unfehlbar erliegen, irgendwelche Krankheitserscheinungen aufweisen. Beim Menschen hat man zur Zeit von Choleraepidemien die Erfahrung gemacht, daß auch Individuen, die gänzlich verschont geblieben waren und auch nicht die geringste Verdauungsstörung erlitten hatten, ohne Schaden virulente Vibrionen in ihrem Darmkanale beherbergen können, und ähnliche Beispiele ließen sich noch in Hülle und Fülle beibringen. Es genügen jedoch die eben angeführten Tatsachen vollkommen, um uns davon zu überzeugen, daß neben der gewiß unumgänglich notwendigen Anwesenheit von pathogenen Keimen noch andere Bedingungen erfüllt sein müssen, damit eine Infektionskrankheit zum Ausbruche kommt. Die vielfach ungenügende Berücksichtigung, die diese Verhältnisse besonders zu Beginn der bakteriologischen Ära gefunden haben, hat Veranlassung zu den mannigfachsten Mißverständnissen gegeben und manchem Gegner der Bakteriologie scheinbar wirksame Waffen in die Hand gedrückt.

Man könnte nun vielleicht geneigt sein, anzunehmen, daß die Vorbedingung der Infektion in der Anwesenheit von Haut- oder Schleimhautverletzungen gelegen sei und daß also die pathogenen Mikroorganismen nur dann in den tierischen Organismus einzudringen vermögen, wenn die Kontinuität der schützenden Deckgebilde an irgend einer Stelle unterbrochen ist. Für manche Krankheitserreger dürfte diese Vermutung wohl tatsächlich das Richtige treffen; für viele Fälle ist dieselbe jedoch, wie zahlreiche Experimentaluntersuchungen gelehrt haben, sicher nicht stichhaltig. Wenn z. B. die österreichische Pestkommission, die zur Erforschung der Bubonenpest nach Indien entsandt worden war, die höchst wichtige Beobachtung gemacht hat, daß Pestbazillen, die in die rasierte, aber, soweit ersichtlich, sonst vollkommen unverletzte Bauchhaut von Meerschweinchen eingerieben werden, stets zur tödlichen Erkrankung führen — ein Verfahren zum diagnostischen Pestnachweise, das auch dann noch zum Ziele führt, wenn alle anderen Methoden versagen — so kann ja allerdings gegen die Beweiskraft dieser Versuche der Einwand erhoben werden, daß denn doch durch das Rasieren der Haut kleinste, makroskopisch nicht mehr sichtbare Kontinuitätstrennungen gesetzt würden, welche den Pestkeimen das Eindringen ermöglichten. Auch gegen die altbekannten Versuche von Garré und Schimmelbusch, die durch Einreiben von Staphylokokkenkulturen in ihre eigene gesunde Haut typische Furunkel erzeugten, könnte derselbe Einwand zur Not noch aufrecht erhalten werden. Ganz ausgeschlossen erscheint jedoch eine solche Deutung bei den zahlreichen gelungenen Versuchen, vom unverletzten Bindehautsack aus eine Allgemeininfektion hervorzurufen. Es sei gestattet, einige dieser interessanten und wichtigen Experimente kurz zu erwähnen. Schon in den achtziger Jahren hat Braunschweig den Nachweis erbracht, daß Kulturen von Staphylococcus aureus, Milzbrand, Mäuseseptikämie, Hühnercholera und Micrococcus tetragenus, die mittels einer Platinöse oder eines Glasstabes vorsichtig und unter Vermeidung jeder Verletzung in den Conjunctivalsack von Mäusen, Meerschweinchen, Kaninchen und Hühnern eingebracht wurden, stets ohne Wirkung blieben, während fast alle mit dem Ribbertschen Bazillus der Darmdiphtherie der Kaninchen angestellten Versuche zu schwerer, meist tödlicher Erkrankung führten. Nach kurzer, weniger als 24 Stunden betragender Inkubationsdauer entstand nämlich in allen Fällen zunächst eine diphtheritische Bindehautentzündung, dann trat eine Schwellung der regionären Lymphdrüsen auf, und von dort gelangten die Mikroorganismen ins Blut und in die inneren Organe, wo sie durch die mikroskopische und bakteriologische Untersuchung nachgewiesen werden konnten. Galtier machte die wichtige Entdeckung, daß der Erreger der Hundswut bei Kaninchen, Meerschweinchen und Schafen, abgesehen von den Schleimhäuten des Respirations- und Verdauungsstractes, auch von der unverletzten Conjunctiva aus Eingang finden kann, wenn in dieselbe eine Aufschwemmung der Medulla oblongata eines wutkranken Kaninchens eingeträufelt wird, und konnte späterhin diese Resultate auch auf den Rotzbazillus ausdehnen. Conte, der diese Tatsache bestätigte, fügte die weitere interessante Beobachtung hinzu, daß die Erkrankung ausblieb, wenn das betreffende Auge 5–10 Minuten nach der Infektion gründlich abgespült wurde; nach einer Berührungsdauer von $\frac{1}{2}$–$1\frac{1}{2}$ Stunden erkrankte bereits ein erheblicher Prozentsatz der Tiere, nach $6\frac{1}{2}$ stündigem Kontakt war die Erkrankung überhaupt nicht mehr zu verhindern. Auch die In-

fektion mit Pestbazillen gelingt nach den Forschungen der deutschen Pestkommission nicht nur bei kutaner, subkutaner und oraler Einverleibung, sondern besonders leicht auch vom Bindehautsack aus, wobei allerdings bereits betont wird, daß die Erkrankung vermutlich von jenem Teil der eingebrachten Mikroorganismen, welcher durch den Tränennasenkanal in die Nase gelangte, hervorgerufen wird, daß also nicht die Conjunctiva selbst, sondern die Nasenschleimhaut den Ort der Infektion darstellt. Daß diese Anschauung in der Tat zutrifft, hat dann Römer in einer interessanten Studie zeigen können, indem seine Infektionsversuche stets zu einem negativen Resultate führten, wenn er den Übertritt der Mikroorganismen aus dem Bindehautsack in die Nase durch vorherige künstliche Verödung der Tränenwege unmöglich gemacht hatte. Durch diesen Nachweis wird somit allerdings der Schauplatz der Infektion verschoben, die Grundtatsache jedoch, daß auch unverletzte Schleimhäute der Infektion zugänglich sind, bleibt hierdurch unberührt. In der menschlichen Pathologie bildet übrigens auch das Verhalten des Micrococcus gonorrhoeae ein ausgezeichnetes Beispiel für die eben ausgesprochene Behauptung.

Natürlich soll hiermit die große Bedeutung epithelialer Defekte für das Zustandekommen der Infektion nicht im geringsten geschmälert werden — konnte ja auch Römer bei seinen Versuchen auf den Einfluß gleichzeitig in den Bindehautsack eingeführten Staubes hinweisen, der durch kleine Verletzungen, die er in der Schleimhaut setzt, den Milzbrandbazillen den Weg zur Allgemeininfektion der Tiere eröffnet.

Stellen wir die beiden bis jetzt besprochenen Gruppen von Tatsachen einander gegenüber: nämlich die fortwährende Anwesenheit pathogener Keime auf der gesunden Haut und Schleimhaut einerseits, die Fähigkeit dieser Keime, die völlig intakten Integumente zu durchdringen und zu infizieren, auf der anderen Seite — so macht uns der scheinbare Widerspruch, der in dieser Gegenüberstellung liegt, noch deutlicher darauf aufmerksam, daß das Problem der Infektion doch weit komplizierter ist, als man in der ersten Entdeckerfreude über die Isolierung der verschiedenen Krankheitskeime angenommen hatte, und daß der einseitige Standpunkt, welcher das Hauptgewicht auf die Mikroorganismen legt und die Eigenschaften des infizierten Tierkörpers in den Hintergrund drängt, eine der so häufigen unerlaubten Vereinfachungen wissenschaftlicher Fragen darstellt.

Man braucht sich nur die Frage vorzulegen: Wie kommt es, daß ein Mensch, der monatelang Pneumokokken in seiner Mundhöhle beherbergt, ohne Schaden zu nehmen, dennoch plötzlich bei irgend einer Gelegenheit an Pneumonie erkrankt? oder daß die Streptokokken, die lange Zeit als harmlose Saprophyten in den Drüsenöffnungen der Gesichtshaut schmarotzten, auf einmal ein Erysipel hervorrufen, oder daß von zwei Personen, die beide Choleravibrionen in ihrem Darm beherbergen, doch nur die eine erkrankt, die andere aber gesund bleibt — man braucht sich nur derartige Fragen vorzulegen, um zu erkennen, daß die ältere orthodoxe Bakteriologie, die nur die spezifischen Krankheitserreger berücksichtigte, auf falschem Wege war.

Es haben daher schon seit langer Zeit verschiedene Forscher, darunter Hueppe, Rosenbach und andere, gegen diese primitive Auffassung der Infektionsvorgänge Front gemacht und, von allgemein energetischen Gesichtspunkten ausgehend, versucht, die einseitig ontologische

Betonung der pathogenen Mikroorganismen als Krankheitsursachen durch eine rationellere, den naturwissenschaftlichen Prinzipien besser entsprechende Formulierung des Infektionsproblems zu ersetzen. Heute ist die hierdurch angebahnte Umwälzung unserer Anschauungen bereits in vollem Gange, und nicht am wenigsten waren es die ausgedehnten Immunitätsstudien der letzten Jahre, welche diesen Entwicklungsprozeß gefördert und beschleunigt haben.

Faßt man nämlich die Infektion und die im Anschluß daran sich entwickelnde Erkrankung als einen biologischen Vorgang auf, der im Wesen auf der gegenseitigen Einwirkung zweier lebender Organismen aufeinander beruht, so ist es ganz selbstverständlich, daß die Art und Intensität dieses Vorganges durch dreierlei verschiedene Faktoren bestimmt wird: einmal durch die Gesamtheit der Eigenschaften des infizierten Organismus, zweitens durch die Eigenschaften des infizierenden, pathogenen Keimes und drittens durch Summe der äußeren Bedingungen, unter welchen die gegenseitige Beeinflussung der beiden Lebewesen stattfindet. Damit sind wir aber zu der Aufstellung desselben Schemas gelangt, das ja auch für die weitaus einfacheren physikalischen oder chemischen Prozesse seine Gültigkeit hat. Auch bei der chemischen Einwirkung zweier Substanzen aufeinander ist ja der Verlauf der Reaktion, dessen Schnelligkeit, Vollständigkeit und Gesamtcharakter einerseits von der Konstitution der beiden Reagentien, andrerseits von den speziellen Bedingungen abhängig, unter welchen dieselben zusammengebracht werden, also von deren Temperatur, Konzentration, von der Anwesenheit hemmender oder beschleunigender Beimengungen und so fort. Ja, der Vergleich läßt sich sogar noch weiter fortspinnen und vertiefen. Wie nämlich die genannten Reaktionsbedingungen chemischer Prozesse gewisse, auf den Verlauf Einfluß nehmende Eigenschaften der beiden Stoffkomponenten modifizieren, wie z. B. die Temperatur, bei welcher der Vorgang verlaufen soll, die Löslichkeit, die Dampfspannung, ja selbst die chemischen Affinitäten, die Absorptionskräfte usw. der reagierenden Substanzen bedingt und bestimmt, so sind auch die für den Verlauf der Infektion in Betracht kommenden Eigenschaften des Makro- und Mikroorganismus von den äußeren Bedingungen abhängig und können mit diesen innerhalb weiter Grenzen variieren. Und wie gewisse Bedingungen der Temperatur, des Druckes, der Konzentration erfüllt sein müssen, damit überhaupt eine für äußere Sinne wahrnehmbare chemische Reaktion abzulaufen vermag, so müssen auch gewisse äußere Umstände zusammentreffen, damit der biologische Prozeß der Infektion sich einleiten und abspielen kann.

Wenn man die mathematische Einkleidung biologischer Probleme liebt, so kann man sagen, daß die Infektion nach Art und Intensität als Funktion dreier Variablen anzusehen ist, deren eine, unabhängige, durch die äußeren Bedingungen dargestellt wird, während die beiden anderen, die durch die pathogenen Eigenschaften der Mikroorganismen und durch die reaktiven Fähigkeiten des betreffenden Tierleibes repräsentiert werden, gleichzeitig von der ersten Variablen abhängen und mit dieser sich in ihrem Werte ändern. Von den Größenverhältnissen dieser drei Variablen wird es dann im speziellen Falle abhängen, ob die betreffenden Mikroorganismen dazu verurteilt sind, als harmlose Saprophyten die innere oder äußere Oberfläche des Tierleibes zu bewohnen, oder ob es ihnen gelingt, als Parasiten in denselben einzudringen, ihn zu infizieren und krank zu machen. Da

ferner, wie bereits erwähnt, sowohl die Eigenschaften des Makroorganismus, also dessen Krankheitsanlage, Disposition, oder wie man sich sonst ausdrücken will, als auch die Pathogenität der Mikroorganismen durch die äußeren Bedingungen bestimmt und verändert werden, so ist es klar, daß oft schon ein Wechsel dieser letzteren genügen kann, um die Infektion herbeizuführen, also, vom Standpunkt des zu infizierenden Organismus aus gesprochen, um aus dem resistenten immunen oder einen empfänglichen Organismus zu machen. Um nur ein einziges Beispiel anzuführen, auf das wir später noch zurückzukommen haben werden, sei erwähnt, daß Frösche, die bei gewöhnlicher Zimmertemperatur gehalten werden, für Milzbrand unempfänglich sind. Bringt man dieselben jedoch in einen Brutschrank, der auf 35° eingestellt ist, so erkranken und sterben die Tiere an typischem Milzbrand. Die bloße Temperaturänderung hat somit genügt, um das Verhältnis der invasiven Kräfte des Anthraxbazillus zu den reaktiven Kräften des Froschkörpers zu ungunsten der letzteren zu gestalten. — Resistenz und Disposition zur Erkrankung sind also von diesem Gesichtspunkte aus betrachtet, gar keine prinzipiellen Gegensätze, sondern beide nur der Ausdruck eines gewissen dynamischen Gleichgewichtszustandes, der in jedem Augenblick nach der einen oder anderen Richtung verschoben werden kann.

Daraus geht aber hervor, daß Infektion und Immunität weder praktisch noch theoretisch voneinander zu trennen sind, sondern nur zwei verschiedene Äußerungsformen desselben Komplexes von Beziehungen darstellen, welche zwischen den tierischen Zellen und den Bakterien bestehen. Wir wollen daher bei unseren Betrachtungen, dem natürlichen Zusammenhang entsprechend, Infektion und Immunität nicht streng gesondert behandeln, sondern dieselben nach Möglichkeit in ihren Wechselbeziehungen darzustellen versuchen. Am vorteilhaftesten dürfte es sich dabei erweisen, wenn wir zunächst die pathogenen Eigenschaften der Mikroorganismen einer Analyse unterziehen, dann die angeborenen und erworbenen Abwehrvorrichtungen des Tierkörpers an der Hand des vorliegenden experimentellen Materials kennen zu lernen suchen, um schließlich, soweit dies überhaupt derzeit möglich ist, die Nutzanwendung aus diesen meist im Tierversuche gewonnenen Tatsachen zu ziehen und zu untersuchen, inwieweit dieselben über Ausbruch, Verlauf und Heilung der spontanen, natürlichen Infektionskrankheiten Aufschluß zu geben imstande sind.

Bevor wir jedoch an diese Aufgaben herantreten, müssen wir zunächst noch die verschiedenen Wege der Infektion kennen zu lernen suchen.

Literatur.

Garré, Fortschr. d. Medizin, 1885.
Schimmelbusch, Arch. f. Ohrenheilk., 1888.
Braunschweig, Fortschr. d. Medizin, 1889.
Galtier, Compt. rend. de la soc. de biolog., 1890.
Conte, Revue vétérin., t. 18., 1893.
Römer, Zeitschr. f. Hyg., Bd. XXXII, 1899.
Hueppe, Über Krankheitsursachen vom Standpunkt der naturwissensch. Medizin. Wiener med. Wochenschr., 1901.
Rosenbach, Arzt contra Bakteriologe.
Deutsche Pestkommission. Arb. aus d. Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. XVI, 1899.
Österreichische Pestkommission. Akadem. d. Wissensch., Wien 1898 u. 1900.

II. Wege der Infektion.

Die Quelle der Infektion ist in letzter Linie fast ausschließlich der erkrankte tierische oder menschliche Organismus. Wollen wir daher die oft viel verschlungenen Pfade der Infektion näher kennen lernen, so müssen wir zunächst betrachten, auf welchem Wege die Infektionserreger den kranken Organismus verlassen, welche Lebensbedingungen sie in den verschiedenen Medien vorfinden, mit welchen sie in der Außenwelt in Berührung zu kommen Gelegenheit haben, um schließlich zu erörtern, auf welche Weise sie ihren Kreislauf vollenden und wieder zu einem empfänglichen, infizierbaren Organismus zurückkehren. — Daß pathogene Mikroorganismen, deren Hauptentwicklungsstätte im Magendarmtract gelegen ist, wie z. B. der Vibrio der Cholera asiatica oder der Typhusbazillus, mit den Dejekten entleert werden, so daß diese also eine sehr wesentliche Ansteckungsgefahr darbieten, ist eine altbekannte und nicht weiter auffallende Tatsache, die uns hier nicht näher beschäftigen soll. Hingegen hat man bis vor Kurzem fast ganz unbeachtet gelassen, daß auch der Urin in manchen Fällen große Mengen von Krankheitserregern mit sich führen kann, bis PETRUSCHKY im Jahre 1898 mit vollem Nachdruck auf diese epidemiologisch so außerordentlich wichtige Tatsache hingewiesen hat. PETRUSCHKY hat Fälle beobachtet, bei welchen Millionen lebender Typhuskeime im Kubikzentimeter Harn ausgeschieden wurden, und zwar stellte diese Massenausscheidung der Krankheitserreger nicht etwa ein passageres Ereignis dar, sondern dieselbe hielt durch Wochen und Monate in unverändertem Maße an und erstreckte sich weit in die Periode der Rekonvaleszenz hinein, so daß also unter Umständen Personen, welche von ihrer Umgebung bereits als vollkommen gesund und ungefährlich betrachtet werden, durch Infektion des gemeinsam mit anderen benutzten Hausrates, durch Verunreinigung von Aborten, Brunnen, Bächen, Flüssen zur Ausbreitung der Seuche Veranlassung geben können. Nach neueren Untersuchungen tritt eine solche Bakteriurie, die sich häufig schon makroskopisch durch starke Trübung des Urins kundgibt, in etwa $^1/_3$ bis $^1/_4$ aller Typhusfälle auf.

Daß in der Tat den durch den Harn ausgeschiedenen Keimen ein hoher Grad von Infektiosität zukommen kann, illustriert auf das schlagendste ein gleichfalls von PETRUSCHKY mitgeteiltes eigenartiges Vorkommnis. „Ein stark benommener Typhuskranker hatte eine auf seinem Tisch stehende Sektflasche in Abwesenheit der Schwester zum Urinieren benutzt. Als nun die Schwester ihm aus der Flasche zu

trinken geben wollte, bemerkte sie die eigentümlich trübe Beschaffenheit der Flüssigkeit beim Eingießen in das Glas und wollte erst selbst kosten, bevor sie dem Kranken zu trinken gab. Beim Hinunterschlucken wurde sie erst gewahr, daß es sich um etwas anderes als Sekt handelte. Trotz albald eintretenden Erbrechens erkrankte die Schwester nach einer Inkubationszeit von etwa 12 Tagen an Typhus abdominalis."

Wie haben wir uns nun den Mechanismus der Bakterienausscheidung durch die Nieren — denn um eine solche handelt es sich bei den Beobachtungen PETRUSCHKYS ohne Zweifel — vorzustellen?

In einigen Fällen begann die Bakteriurie ersichtlich im Anschluß an eine Nierenblutung, in anderen ließen wenigstens geringe im Harn nachzuweisende Eiweißmengen auf eine Erkrankung dieses Organes schließen. PETRUSCHKY hat jedoch auch Fälle beobachtet, bei welchen jedes Anzeichen einer Erkrankung der Niere und der Harnwege überhaupt fehlte, und wir müssen uns daher die Frage vorlegen: Kann die Ausscheidung im Blute zirkulierender Bakterien schon durch intakte Nieren oder andere Drüsenparenchyme erfolgen oder ist hierzu stets eine Kontinuitätstrennung der Gefäßwandungen, bezw. eine Schädigung der sezernierenden Epithelzellen erforderlich? Nur das Experiment kann auf diese Frage Antwort geben.

BIEDL und KRAUS haben zu diesem Zwecke Hunden oder Kaninchen Bouillonkulturen verschiedener Bakterienarten, unter anderem von Staphylococcus aureus, Bacterium coli und anthracis in Mengen von 3—5 cm und mehr in die Vena jugularis injiziert und haben den Harn, welcher aus den mit Kanülen montierten Ureteren abtropfte, sofort nach der Injektion kontinuierlich aufgefangen und auf Nähragar übertragen. Es ergab sich, daß die Mikroorganismen frühestens schon nach 5—12 Minuten im Harn erschienen; in der Mehrzahl der Fälle traten sie jedoch erst etwas später (nach 15—75 Minuten) auf. Dabei erfolgte die Ausscheidung nicht kontinuierlich, sondern schubweise in kleineren oder größeren Intervallen, häufig zeigten sich zeitliche Differenzen zwischen den beiden Nieren oder die eine Niere versagte auch in dieser Beziehung vollständig. In allen Fällen war jedoch, und dies verdient wegen seiner Wichtigkeit betont zu werden, der Harn vollkommen normal und sowohl blut- als eiweißfrei. BIEDL und KRAUS schlossen daher aus ihren Versuchen, besonders mit Rücksicht auf die Schnelligkeit, mit welcher die Bakterien im Harn erscheinen, daß zu deren Durchtritt durch die Niere gröbere anatomische Läsionen der letzteren nicht erforderlich seien, daß vielmehr die intakte Niere physiologischerweise die Fähigkeit besitze, im Blute befindliche Mikroben auszuscheiden. Es sind nun zwar diese Schlußfolgerungen von BIEDL und KRAUS nicht ohne jeden Widerspruch geblieben, und man hat gegen dieselben besonders eingewendet, daß denn doch kleinste Gefäßläsionen und kapilläre Blutungen in der Niere stattgefunden haben dürften, welche erst den Durchtritt der Bakterien ermöglicht hätten. Soviel aber geht zweifellos aus diesen Experimenten hervor, daß schwerere entzündliche oder degenerative Veränderungen, die natürlicherweise nicht in wenigen Minuten zustande kommen, bei der Bakteriurie vollkommen fehlen können, und diese Tatsache ist gewiß nicht ohne Interesse. Andererseits wird man aber zugeben müssen, daß gerade bei der Bakteriurie der Typhuskranken denn doch anatomische Läsionen der Niere vorliegen dürften, und zwar in Form kleinster metastatischer

Herde, die man tatsächlich meist dicht unter der Nierenkapsel liegend angetroffen hat.

Abgesehen vom Typhus abdominalis findet auch bei manchen anderen Infektionskrankheiten, bei Milzbrand, Tuberkulose, Rotz, bei Streptokokkeninfektionen und dergleichen eine Ausscheidung der spezifischen Erreger durch den Harn statt; ebenso ist der Urin bei schweren, letal verlaufenden Pestfällen infektiös. Es bedarf schließlich kaum einer Erwähnung, daß auch alle entzündlichen und insbesondere eitrigen Prozesse der Harn- und Geschlechtsorgane, die ihre Sekrete dem Harn beimischen, zur Abscheidung von Bakterien Veranlassung geben können. — Im Gegensatz zur Niere zeigen nun, ebenfalls nach Versuchen von Biedl und Kraus, weder die Speicheldrüsen, noch die Schleimdrüsen des Mundes, des Ösophagus, der Trachea, der Conjunctiva, noch auch die Tränendrüse und die Bauchspeicheldrüse die Fähigkeit, Bakterien aus dem Blute zu eliminieren. Hingegen werden durch die Leber, wenn auch nicht konstant, manche Arten von Mikroorganismen ausgeschieden, und besonders bei Cholera und Typhus waren die spezifischen Erreger nicht selten in der Galle nachweisbar. Ebenso treten manche im Blut zirkulierende pathogene Mikroben unter Umständen durch die Darmschleimhaut in das Lumen des Verdauungskanals über, wie man dies z. B. beobachten kann, wenn man Meerschweinchen passende Dosen von Choleravibronen intravenös injiziert. Hat man die Menge der letzteren richtig getroffen, so finden sich nach dem Tode der Tiere im Blute nur ganz vereinzelte Keime vor, während der dünnflüssige Darminhalt von Choleravibronen förmlich wimmelt.

Wie wenig übrigens diese Angaben über die Bakteriendurchlässigkeit der einzelnen Drüsen verallgemeinert werden dürfen, geht unter anderem aus der bekannten Tatsache hervor, daß das Virus der Tollwut gerade durch die Speicheldrüsen am reichlichsten zur Ausscheidung gelangt; geschieht doch die Übertragung der Lyssa in praxi fast ausschließlich durch den in die Bißwunde eindringenden Speichel wutkranker Tiere. Es kommt eben zweifellos bei der Elimination pathogener Keime durch drüsige Organe ganz besonders auf die Natur derselben an, eine Bemerkung, die auch für die Milchdrüse ihre Gültigkeit besitzt. Während z. B. bei reiner unkomplizierter Milzbrandinfektion die Milch meist steril blieb, traten bei Mischinfektionen, besonders wenn dieselben Hämorrhagien erzeugten, häufig Milzbrandbazillen in die Milch über, und Basch und Weleminski suchten auch für andere Mikroorganismen den Nachweis zu führen, daß dieselben nur dann das sezernierende Epithel der Brustdrüse zu durchbrechen vermögen, wenn sie die Fähigkeit besitzen, hämorrhagische Herde zu setzen. Für die Tuberkelbazillen ist der Übertritt in die Milch sowohl beim Rinde, als auch (in einem Falle) beim Menschen mit Sicherheit erwiesen. Wie neuere Untersuchungen gezeigt haben, ist dabei eine lokale Erkrankung der Milchdrüse durchaus kein unbedingtes Erfordernis, ja eine Ausscheidung durch die Milch kann selbst bei klinisch vollkommen latent verlaufender und nur durch die Tuberkulinreaktion angezeigter Tuberkulose vorkommen. Besonders reichlich erfolgt jedoch der Übertritt in die Milch begreiflicherweise bei Tieren, die mit Eutertuberkulose behaftet sind, und diese sind es denn wohl auch, welche die Hauptgefahr für die Infektion darbieten.

Viel größere praktische Bedeutung als der Milch kommt jedoch in bezug auf die Verbreitung infektiöser Keime den Absonderungen des

erkrankten Respirationstractes zu. Tuberkelbazillen, Pneumokokken, Influenzabazillen, Diphtheriebazillen, unter Umständen auch Typhus- und Pestbazillen werden mit dem Sputum nach außen befördert, und dasselbe gilt vermutlich auch von den derzeit noch unbekannten Erregern der akuten Exantheme.

Nun kann aber das Sputum natürlicherweise im feuchten Zustand nur bei direkter Berührung zu einer Übertragung pathogener Keime Veranlassung geben, und man nahm daher an, daß dasselbe seine Hauptrolle als Infektionsträger erst nach seiner völligen Austrocknung zu spielen beginne, indem sich feinste bazillenhaltige Staubteilchen von demselben loslösen sollten, die durch den schwächsten Luftzug aufgewirbelt und fortgetragen werden sollten. Diese Annahme ist jedoch nur mit großen Einschränkungen als richtig anzuerkennen. Bereits Cornet spricht sich nämlich über diesen Verbreitungsmodus der Bazillen in folgender Weise aus: „Wer einmal versuchte, selbst gut getrocknetes Sputum im Mörser zu zerreiben und sehr fein zu pulverisieren, der wird mir bestätigen, daß es gar keine so leichte Aufgabe ist, ein wirklich feines Pulver zu erhalten, das einige Zeit in der Luft suspendiert bleibt. Die darüber herrschenden Vorstellungen, als ob man nur mit dem Fuße über getrocknetes Sputum zu streichen habe, damit sich sofort eine ganze Staubwolke von Infektionskeimen erhebe, ist absolut falsch. Der Mucingehalt des Sputums hindert bis zu einem gewissen Grade die Pulverisierung.

Flügge, der von seinen Schülern ausgedehnte Untersuchungen über die Luftstaubinfektion anstellen ließ, kam genau zu derselben Anschauung. Es muß hiernach zwar zugegeben werden, daß eine Infektion durch verstäubtes trockenes Sputum zweifellos möglich ist, und sich sicher ab und zu einmal ereignen wird. Andererseits muß jedoch hervorgehoben werden, daß man die Häufigkeit dieses Infektionsmodus früher sicher bedeutend überschätzt hat, indem die Bildung feinster, leicht durch die Luft transportabler Stäubchen nur aus völlig trockenem, wasserfreiem Sputum und auch da nur in recht beschränktem Umfang vor sich gehen dürfte.

Hingegen hat Flügge auf die große Wichtigkeit eines zweiten Modus hingewiesen, wie Krankheitserreger von den Schleimhäuten des Respirationstractes in die Außenwelt gelangen können. Vornehmlich beim Husten, aber auch beim Räuspern, Nießen und lauten Sprechen lösen sich feinste, zum Teil bazillenhaltige Tröpfchen von der feuchten Schleimhautoberfläche los und werden durch die Exspirationsstöße weit in die Umgebung hinausgeschleudert, wo sie sich wegen ihrer Kleinheit lange in der Luft schwebend erhalten können, und durch minimalste Luftströme weiter getragen werden. Flügge hat nun nicht nur alle Einzelheiten dieses Vorganges, die Beschaffenheit und Zusammensetzung der bazillenhaltigen Tröpfchen, ihre Flugfähigkeit und Schwebedauer, die bis 30 Minuten betrug, die Intensität der Luftströme, welche dieselben noch mit fortbewegten usw., einer eingehenden Untersuchung unterziehen lassen, sondern es konnte sogar direkt gezeigt werden, daß einzelne hustende Phthisiker zeitweise einen förmlichen Spraynebel infektiöser Partikelchen rings um sich verbreiten, deren hohe pathogene Wirksamkeit im Tierversuch erhärtet werden konnte. — Zweifellos wird eine ähnliche Verstäubung bazillenhaltiger Sputumtröpfchen noch bei vielen anderen, mit Affektionen der Respirationsschleimhaut einhergehenden Infektionskrankheiten stattfinden, und

es stellt somit die Tröpfchenverstreuung neben der gewöhnlichen Form der Sputumentleerung eine der wesentlichsten Arten der Verbreitung infektiöser Keime dar.

Daß neben den krankhaften Absonderungen des Verdauungskanals, des Urogenitaltractes und der Luftwege alle ulzerativen oder eitrigen Prozesse der Haut selbst oder tiefer gelegene Eiterungen, welche die Haut durchbrechen und sich nach außen entleeren, zur Übertragung und Ausbreitung pathogener Mikroorganismen Veranlassung geben können, ist ganz selbstverständlich und braucht an dieser Stelle nicht näher ausgeführt zu werden. Fügen wir noch hinzu, daß durch stechende Insekten pathogene Mikroorganismen direkt aus dem Blute erkrankter Individuen aufgesogen und in derselben Weise durch den Stich auf Gesunde übertragen werden können, wie dies bei der Malaria durch gewisse Moskitoarten, bei der Hämoglobinurie der Rinder oder dem Texasfieber, das ebenfalls durch tierische Blutparasiten hervorgerufen wird, durch eine Zeckenart (Boophilus bovis) geschieht, und bemerken wir schließlich noch, daß auch die bakterienhaltigen Leichenteile von an Infektionskrankheiten gestorbenen Menschen oder Tieren durch Fäulnis oder auf andere Weise Mikroorganismen in Freiheit setzen können, so haben wir die vielen Möglichkeiten, die zu einer Überführung pathogener Keime in die Außenwelt Veranlassung geben können, so ziemlich erschöpft.

Sind nun die Krankheitserreger auf einem der geschilderten Wege in die Außenwelt gelangt und haben sie sich daselbst der Luft, dem Boden oder dem Wasser beigemischt, so beginnen nunmehr auf dieselben eine Reihe von Kräften einzuwirken, welchen sie entzogen waren, solange sie sich unter dem Schutze des infizierten tierischen Organismus befanden. Wir werden den Einfluß dieser Kräfte auf die pathogenen Keime in Kürze zu betrachten haben und zu untersuchen haben, welche Lebensbedingungen die letzteren in den genannten Medien vorfinden.

Wie wir gesehen haben, verlassen die pathogenen Mikroorganismen den Tierkörper stets mit den Se- oder Exkreten, also im feuchten Zustande, und die erste Einwirkung, die sie daher im Freien erfahren, wenn sie nicht direkt in Flüssigkeiten gelangt sind, ist die Austrocknung. Dieser gegenüber verhalten sich nun die einzelnen Arten von Krankheitserregern außerordentlich verschieden. Sind dieselben imstande, wie z. B. der Milzbrandbazillus, resistente Dauerformen, Sporen, zu bilden, dann können dieselben im völlig trockenen Zustand anstandslos jahrzehntelang lagern, ohne etwas von ihrer Lebensfähigkeit und Infektiosität einzubüßen. Viel empfindlicher gegen die Austrocknung sind hingegen die vegetativen Formen der Bakterien, doch machen sich auch bei diesen außerordentlich große Verschiedenheiten geltend. Während z. B. Choleravibrionen, die an Seidenfäden angetrocknet wurden, schon meistens nach wenigen Stunden zugrunde gegangen waren, hielten sich Typhusbazillen unter ähnlichen Verhältnissen bis zu 28 Tagen, Diphtheriebazillen sogar bis zu 74 Tagen lebensfähig. Von größtem Einfluß auf die Lebensdauer der einzelnen Arten im trockenen Zustande ist jedoch einerseits die Beschaffenheit der Unterlage, auf welcher sich die Mikroorganismen fixiert haben, andrerseits die Qualität des flüssigen Mediums, das dieselben bei ihrem Austritt aus dem Tierleibe umschließt, ganz besonders aber die Dicke der eintrocknenden Schicht. Alle Forscher, welche die Widerstandsfähigkeit der Bakterien gegen das Eintrocknen untersucht haben, machten die Beobachtung, daß dieselben auf Glasplatten viel schneller zugrunde gingen als etwa auf wolligen Geweben,

in deren Maschen sie offenbar längere Zeit gegen die Wirkung der Austrocknung geschützt bleiben, daß sie sich in schleimigen oder eitrigen Sekretmassen länger halten als in wässerigen Flüssigkeiten, in dicker Schicht länger als in dünner. Endlich ist natürlich der Grad der Austrocknung von größter Bedeutung, da ja auch scheinbar trockene Massen immer noch größere oder geringere Feuchtigkeitsmengen hygroskopisch gebunden enthalten, welche von Einfluß auf die Lebensdauer der Keime sein müssen. Diese Vielheit von Faktoren, welche für die schädliche Wirkung der Austrocknung in Betracht kommt, ist die Ursache davon, daß trotz zahlreicher eingehender Studien über diesen Punkt die Zeitangaben der verschiedenen Autoren recht weit auseinandergehen und schwer miteinander vergleichbar erscheinen, weshalb wir auch hier auf die Wiedergabe dieser vielen, einander scheinbar widersprechenden Daten verzichten wollen.

Nur eine sehr instruktive Zusammenstellung von KIRSTEIN mag hier Platz finden, und zwar deshalb, weil sich dieselbe auf die praktisch so wichtige Frage der Lebensdauer von Mikroorganismen in versprühten feinsten Tröpfchen bezieht und weil derselben ein durchaus einheitliches und vergleichbares Versuchsmaterial zugrunde liegt. KIRSTEIN ließ nämlich Aufschwemmungen verschiedener pathogener Mikroorganismen — unter anderen von Typhus-, Diphtherie- und Milzbrandbazillen, ferner von Streptokokken und Staphylokokken — in einem geeigneten großen Blechkasten durch einen Sprayapparat zerstäuben und stellte fest, wie lange die mit den feinsten Flüssigkeitströpfchen mitgerissenen Keime am Leben blieben. Die interessanten Resultate dieser Versuche gibt die beistehende Tabelle wieder. Wie aus derselben hervorgeht, gehen bei diesem Modus der Keimverschleppung der Typhusbazillus und der Diphtheriebazillus, die sonst gegen Austrocknung ziemlich resistent sind, auffallend rasch, nämlich bereits innerhalb 24—48 Stunden, zugrunde; viel länger halten sich der Tuberkelbazillus, die Eitererreger und — selbstverständlich — der sporenbildende Milzbrandbazillus.

Dauer der Lebensfähigkeit verschiedener, mit feinsten Tröpfchen verspritzter Mikroorganismen (nach KIRSTEIN).

Bakterienart	Am zerstreuten Tageslicht aufbewahrt	Im Keller aufbewahrt
Bac. prodigiosus	24 Stunden	—
Bac. typhi	24 Stunden	—
Bac. diphtheriae	24—48 Stunden	5 Tage
Bac. cholerae gallinarum	10 Stunden	24 Stunden
Bac. tuberculosis	5 Tage	wenigstens 22 Tage
Staphyloc. aureus	8—10 Tage	35 Tage
Streptoc. longus	10 Tage	38 Tage
Milzbrandsporen	10 Wochen	mindestens 3 Monate
Rosahefe	10—14 Tage	—

Gleichzeitig läßt jedoch diese Tabelle den Einfluß eines zweiten höchst wichtigen Faktors, dem die in die Außenwelt gelangten pathogenen Keime in hervorragendem Maße unterworfen sind, aufs deutlichste erkennen: nämlich den Einfluß des Lichtes. Während sich z. B. die verstäubten Tuberkelbazillen im zerstreuten Tageslichte nur 5 Tage

lebend erhielten, blieben sie bei Aufbewahrung im dunklen Keller wenigstens 22 Tage am Leben, und ähnliche Differenzen finden sich bei den anderen pathogenen Arten. Bei weitem energischer als die Wirkung des zerstreuten Tageslichtes ist natürlich die desinfizierende Kraft des direkten Sonnenlichtes, und zwar sind es weniger die ultraroten roten und gelben Strahlen des Spektrums, als die kurzwelligen blauen violetten und ultravioletten, welche an der bakterienfeindlichen Wirkung des Lichtes beteiligt sind. BUCHNER hat die seit langem bekannte Wirkung der Sonnenstrahlen in sehr eleganter Weise durch einen kleinen Versuch zur Darstellung gebracht. „Gewöhnliches alkalisches Fleischpeptonagar wird zuerst durch Kochen verflüssigt, bei 40° gekühlt, dann mit einer bestimmten Bakterienart (Typhusbazillus, Bact. coli, pyocyaneus, prodigiosus, Cholera vibrio etc.) geimpft, die Aussaat gleichmäßig verteilt und das Agar in eine Glasschale mit Rand ausgegossen. Nach eingetretener Erstarrung befestigt man ein Kreuz aus schwarzem Papier (oder Buchstaben u. dgl.) an der Unterfläche der mit dem zugehörigen Deckel und mit einem ringförmigen Gummiband verschlossenen Agarplatte und exponiert letztere, die Unterfläche nach oben gerichtet, für 1—1½ Stunden dem direkten oder für 5 Stunden dem diffusen Tageslicht. Nach dieser Zeit überläßt man die Platte an einem dunklen Orte ihrer Entwicklung. Nach 24 Stunden erscheinen dann die aufgeklebten Buchstaben vollkommen scharf, gebildet von den zur Entwicklung gelangten Bakterienkolonien, während der ganze übrige Teil der Platte steril bleibt."

Es ist klar, daß diese desinfizierende oder wenigstens entwicklungshemmende Fähigkeit des Sonnenlichtes eine Tatsache von größter hygienischer und epidemiologischer Bedeutung darstellt. Besonders RUHEMANN hat auf den Zusammenhang zwischen Sonnenscheindauer und Auftreten von Infektionskrankheiten an der Hand eines großen statistischen Materials hingewiesen und gefunden, „daß im großen und ganzen, natürlich unter gewissen, die verschiedenen Infektionskrankheiten betreffenden Differenzen, ein umgekehrt proportionales Verhältnis zwischen Morbidität bezw. Mortalität und Sonnenscheindauer besteht". Man wird KIRSTEIN wohl beipflichten dürfen, wenn er diese Tatsachen und besonders das vermehrte Auftreten gewisser infektiöser Erkrankungen im Winter damit in gewissen Zusammenhang bringt, daß die während dieser Jahreszeit bestehende kürzere Tagesdauer das Absterben der mit feinsten Tröpfchen verspritzten Mikroorganismen verzögert und dadurch deren Infektionsgefahr erhöht. Ebenso wird man die hygienischen Nachteile dunkler Wohnungen, wenigstens zu einem Teile, auf die fehlende Desinfektionswirkung der Sonnenstrahlen beziehen dürfen. Ein interessantes Beispiel für den Einfluß der Belichtung auf die natürliche Verbreitung des Milzbrandes hat KLEBS beigebracht. Seit langem weiß man, daß gewisse Weideplätze immer wieder zur Milzbranderkrankung des Viehs Veranlassung geben und machte dabei die Beobachtung, daß beschattete Stellen der Entwicklung des Virus ganz besonders günstig waren. In manchen Fällen genügte nun schon die Entfernung des höheren Buschwerks, um die betreffenden Weideplätze zu assanieren und die Entwicklung des Milzbrandbazillus in den oberflächlichen Erdschichten und an den Gräsern unmöglich zu machen.

Gegenüber dem ganz hervorragenden Einfluß der Austrocknung und Belichtung auf die Lebensdauer der in die Außenwelt gelangten pathogenen Keime spielen die sonst so wichtigen Temperaturverhält-

nisse hier eine viel geringere Rolle. Denn einerseits kommt es — wenigstens in unseren Gegenden — wohl nur selten zu einer so starken Erwärmung der Unterlagen, auf welchen die Mikroorganismen haften, daß diese in ihrer Lebensfähigkeit geschädigt werden könnten, anderseits ist ja gerade die Winterkälte ein vorzügliches Konservierungsmittel für viele pathogene Keime, so daß selbst sehr empfindliche Arten, wie der Choleravibrio, ohne Schwierigkeit in hartgefrorener Erde und dergl. überwintern können und selbst mehrfaches Gefrieren und Wiederauftauen ohne weiteres vertragen. Immerhin mag auch den Temperaturverhältnissen im Verein mit den anderen Faktoren ein gewisser Einfluß auf die Lebensdauer der pathogenen Keime zukommen, und es werden zweifellos manche Arten bei warmem Wetter eher die Gelegenheit zur Vermehrung vorfinden, als in der Kälte. Doch sind gerade die Chancen für eine Keimvermehrung wohl für viele der anspruchsvolleren und verwöhnteren pathogenen Mikroorganismen im Freien ziemlich geringe, und zwar deshalb, weil sie daselbst nicht die geeigneten organischen Nährstoffe vorfinden, auf welche sie bei ihrer parasitischen Lebensweise angewiesen waren. Solange sie freilich mit den meist eiweißhaltigen Sekreten in Berührung bleiben, mit welchen sie aus dem Tierkörper nach außen befördert wurden, leiden sie in dieser Beziehung absolut keinen Mangel, und es ist ja bekannt, daß Choleravibrionen sich in feucht gehaltener, mit den reiswasserähnlichen Dejekten beschmutzter Wäsche recht erheblich zu vermehren imstande sind. Sind jedoch diese Nährstoffe einmal durch Verdünnung und Zersetzung entfernt, dann sind die Bedingungen für eine Vermehrung der Keime sehr ungünstige und weder der Boden noch das Wasser bietet in der Mehrzahl der Fälle hierzu ausreichende Gelegenheit dar. Dazu kommt noch ein weiterer Umstand hinzu, der die Chancen der pathogenen Keime noch erheblich verschlechtert: nämlich die gleichzeitige Anwesenheit großer Mengen von anspruchslosen Saprophyten, die ihrem Medium, dem Wasser oder dem Boden, ganz bedeutend besser angepaßt sind und daher die fremden Eindringlinge ohne weiteres zu überwuchern vermögen. Von welch großer Bedeutung die Gegenwart derartiger konkurrierender Bakterienarten ist, geht daraus hervor, daß man z. B. bei Impfung sterilisierter Erde mit Typhusbazillen die letzteren noch nach 11—16 Monaten mit Sicherheit nachzuweisen imstande war, während sie in nichtsteriler Erde bereits nach drei Monaten zugrunde gingen. Im Wasser halten sich die Typhusbazillen unter natürlichen Bedingungen etwa vier Wochen, Choleravibrionen bis zu drei Monaten lebensfähig.

Fassen wir unsere Auseinandersetzungen über das Schicksal der pathogenen Mikroorganismen in der Außenwelt nochmals kurz zusammen, so können wir sagen, daß manche von ihnen, wie z. B. der Milzbrandbazillus, sich zweifellos daselbst zu vermehren imstande sind, daß jedoch die Mehrzahl der Krankheitserreger hierzu nicht die nötigen Bedingungen vorfindet, sich aber unter günstigen Umständen mehr oder weniger lange lebensfähig und virulent erhalten kann, während zweifellos ein großer Teil durch Austrocknung, Belichtung, durch Nahrungsmangel und durch die Konkurrenz saprophytischer Mikroben zugrunde geht. Über das letzte Glied des Kreislaufes der Infektionserreger, welches dieselben wieder mit einem empfänglichen tierischen oder menschlichen Organismus in Berührung bringt, können wir uns nunmehr ganz kurz fassen.

Im allgemeinen kann man wohl sagen, daß durch alle Vorgänge, bei welchen Menschen oder Tiere mit dem spezifischen, keimhaltigen Materiale in Berührung kommen, die Gelegenheit für eine Infektion gegeben wird. In seiner Anwendung auf die einzelnen Infektionskrankheiten erfährt jedoch dieser Satz eine Reihe höchst wichtiger Einschränkungen, welche teils durch die Art der Ausscheidung der Mikroorganismen durch den kranken Körper, teils durch ihre Empfindlichkeit gegenüber den Schädlichkeiten der Außenwelt, teils endlich dadurch bestimmt werden, daß viele pathogene Keime nur dann zu einer Erkrankung Veranlassung geben können, wenn ihnen ganz bestimmte Infektionspforten offen stehen. So kann die Malaria wohl kaum anders als durch Insektenstich, die Tollwut kaum anders als durch den Biß wutkranker Tiere übertragen werden, vorausgesetzt, daß man von zufälligen Kuriositäten sowie von dem absichtlichen Laboratoriumsexperimente absieht. So findet der Vibrio der Cholera asiatica oder der Typhusbacillus nur vom Magendarmtract aus, der Gonococcus nur von der Urethralschleimhaut oder von der Conjunctiva, der Pneumococcus fast nur von der Respirationsschleimhaut her seinen Eingang in die Gewebe, während wieder andere Mikroorganismen, wie z. B. der Pestbazillus oder die pyogenen Kokken. an keine besondere Lokalität gebunden erscheinen und unter günstigen Umständen von jeder Körperstelle aus gefährlich werden können.

Aus dem Zusammenwirken aller dieser verschiedenartigen Faktoren resultiert für die mannigfaltigen, a priori denkbaren und möglichen Infektionswege der einzelnen pathogenen Mikroorganismen ein sehr verschiedener Grad von Wahrscheinlichkeit und Häufigkeit, welcher der ganzen Verbreitungsweise der betreffenden Infektionskrankheiten ihr charakteristisches Gepräge verleiht. Es würde zu weit führen, wollten wir hier die einzelnen Krankheitserreger und die Eigentümlichkeiten ihrer Übertragung im Detail zu schildern versuchen. Es mag vielmehr genügen, diesbezüglich auf die beistehende tabellarische Zusammenstellung zu verweisen, welche, mit geringfügigen Abänderungen, dem ausführlichen Artikel von GOTSCHLICH in KOLLE-WASSERMANNS Handbuch der pathogenen Mikroorganismen entlehnt ist und in sehr übersichtlicher Weise die Infektionswege der wichtigsten menschlichen Infektionskrankheiten zur Anschauung bringt.

(S. Tabelle auf p. 16.)

Literatur.

PETRUSCHKY, Zentralbl. f. Bakteriol., 1898.
BIEDL und KRAUS, Zentralbl. f. d. ges. Mediz., 1896; Arch. f. exper. Pathol., 1895; Zeitschr. f. Hyg., Bd. XXVI, 1897.
BASCH und WELEMINSKI, Jahrb. d. Kinderheilk., 1898.
CORNET, Zeitschr. f. Hyg., Bd. V, 1889.
FLÜGGE, Zeitschr. f. Hyg., Bd. XXX; ebenda LASCHTSCHENKO, HEYMANN, STICHER, BENINDE, 1899.
KIRSTEIN, Zeitschr. f. Hyg., Bd. XXXIX, 1902.
BUCHNER, Zentralbl. f. Bakt., Bd. XV, 1894.
RUHEMANN, Zeitschr. f. diätet. u. physikal. Therapie, Bd. I, 1898.

Infektionswege der wichtigsten menschlichen Infektionskrankheiten.

††† wichtigster, †† häufiger, † seltener, ? fraglicher, — ausgeschlossener Infektionsmodus.

Infektions-krankheit	Unmittelbarer Kontakt	Kontakt mit der Umgebung des Kranken	Stäubchen-infektion	Tröpfchen-infektion	Trink-wasser	Nahrungs-mittel	Boden	Infizierte Tiere	Gesunde Tiere als Zwischenträger
Tuberkulose	†††	†† Taschentücher, Teppiche	††	†††	—	? Milch, Butter	†† Staub	Rinder-tuberkulose	Fliegen!
Pneumonie	†	†	—	†††	—	—	—	† Papageien!	—
Influenza, Keuchhust.	†††	†	?	†††	—	—	—	—	—
Masern, Scharlach, Pocken	†††	†† Tenacität in der Wohnung	††† Staub, Hautschuppen	†† Im katarrhal. Stadium	—	—	—	—	—
Diphtherie	†††	†† Wäsche, Spielzeug, Wohnung	† ?	†	—	† Milch	—	—	? Fliegen
Wundinfektion (Puerperalfieber)	††	††	††	††	—	†† Enteritis durch Milch	—	—	—
Cholera	††	††	—	?	†††	††	—	—	Fliegen!
Typhus abdom.	†	†† Tonnen- und Grubeninhalt	† ? Vom infizierten Boden aus	† ?	††	††	—	—	Fliegen!
Dysenterie	†††	†	—	† ? Vom infizierten Wasser aus	†††	†		† ? Durch Katzen?	Fliegen
Pest	† Pestpneumonie	†††	—	†††	—	—	†† Infizierter Fußboden	††† Ratten und Mäuse	? Fliegen
Malaria	—	—	—	—	—	—	— (indirekt)	††† Moskitos	—
Syphilis	†††	†	—	—	—	—	—	—	—
Malignes Oedem und Tetanus	—	—	—	—	—	—	†††	—	—
Milzbrand	†	†	†† Hadernkrankh.	—	—	†† Fleisch milzbr. Tiere	†† Bodenstaub	†††	Fliegen!
Lyssa	—	—	—	—	—		—	†††	—

III. Die Bakteriengifte.

Obwohl die Haut und die meisten Schleimhäute, besonders diejenigen des Verdauungstractes, im beständigen innigen Kontakt mit den zahllosen Mikroorganismen stehen, welche als harmlose Schmarotzer in den Se- und Exkreten vegetieren, finden sich die inneren Organe gesunder Menschen und Tiere dennoch stets vollkommen keimfrei. Daraus geht hervor, daß diese saprophytischen Mikroben entweder überhaupt nicht die Fähigkeit besitzen, die sich ihnen entgegenstellende Schranke der Deckepithelien zu durchbrechen oder daß sie wenigstens im Falle des Eindringens in die Säfte und Gewebe sofort den Abwehrvorrichtungen des Organismus zum Opfer fallen, welche wir in einer der folgenden Vorlesungen noch näher kennen zu lernen haben werden. Demgegenüber sind nun aber die pathogenen Mikroorganismen gerade durch die Fähigkeit charakterisiert, im Blut und in den Geweben zu vegetieren und diesen Schutzvorrichtungen des Organismus Widerstand zu leisten.

Die erste Vorbedingung dafür, daß sich Mikroorganismen überhaupt im Innern des Tierkörpers entwickeln und vermehren können, ist natürlich die, daß sie sich den daselbst herrschenden Verhältnissen der Temperatur, des osmotischen Druckes, der Sauerstoffspannung usw. anzupassen vermögen. Daneben müssen aber den pathogenen Keimen noch eine Reihe anderer Eigenschaften zukommen, welche mit ihren krankheitserregenden Wirkungen in innigem Zusammenhang stehen und sie von den unschädlichen Saprophyten wesentlich unterscheiden. Denn die bloße Anwesenheit derselben in den Säften und Geweben reicht unmöglich dazu aus, die mannigfaltigen Krankheitssymptome zu erklären, die wir bei den verschiedenen Infektionskrankheiten beobachten. In der Tat, würden die in den Geweben parasitierenden Mikroben lediglich mechanisch, also als Fremdkörper, wirken, dann müßten alle Infektionskrankheiten im Wesen dasselbe Gepräge zeigen und könnten nur nach der Menge der vorhandenen Keime und nach dem hauptsächlichsten Orte ihrer Ansiedelung geringfügige Differenzen aufweisen. So kolossale Unterschiede, wie sie jedoch zum Beispiel zwischen den wohlausgeprägten Krankheitsbildern des Tetanus, der pyämischen und septikämischen Prozesse, der Diphtherie usw. bestehen, wären jedoch nach dieser Auffassung undenkbar und völlig unerklärlich.

Ist also die bloße Fremdkörperwirkung der Mikroorganismen zweifellos nicht die einzige Ursache der verschiedenartigen lokalen und allgemeinen Erscheinungen, welche manche Infektionskrankheiten charak-

terisieren, so kann andererseits doch nicht geleugnet werden, daß auch auf rein mechanischem Wege schwere Funktionsstörungen durch die pathogenen Keime ausgelöst werden können. Wegen ihrer meist außerordentlichen Kleinheit wird dies allerdings nur dann möglich sein, wenn dieselben nicht isoliert und vereinzelt, sondern in dichten kolonienartigen Haufen und Ballen auftreten.

So kann es kaum zweifelhaft sein, daß die dichtgedrängten Plasmodienmassen, welche in schweren Fällen tropischer Malaria die Kapillaren ganzer Gefäßbezirke des Gehirns vollkommen verstopfen und aus der Zirkulation ausschalten, oder die geflechtartig verfilzten Pfröpfe von Milzbrandbazillen, die sich in den Gefäßen mancher lebenswichtiger Organe ansammeln, an dem Zustandekommen des schweren Krankheitsbildes wesentlich mit beteiligt sind. Andererseits bilden aber derartige Vorkommnisse doch nur eine nicht gerade häufige Ausnahme von der Regel, und wenn wir z. B. sehen, daß Diphtheriebazillen, die auf der gewiß nicht besonders lebenswichtigen Schleimhaut des Rachens und weichen Gaumens wuchern, ohne tiefer in die Gewebe oder gar in das Blut einzudringen, trotzdem so bedrohliche Allgemeinerscheinungen hervorzurufen imstande sind, ja sogar, nach vollkommener Abheilung der lokalen Affektion, noch Lähmungszustände gewisser Nerven hinterlassen können, welche niemals direkt von den Mikroorganismen befallen waren, so drängt sich uns von selbst die Schlußfolgerung auf, daß bei der Infektion anders geartete und zwar chemische Wirkungen neben den erwähnten rein mechanischen Störungen eine Hauptrolle spielen müssen.

Diese Störungen des normalen Gewebschemismus kann man sich nun in verschiedener Weise vorstellen. Indem man die Wirkungsweise der Mikroorganismen mit derjenigen höherstehender Parasiten, etwa der Eingeweidewürmer, in Analogie setzte, dachte man vielfach früher an die Möglichkeit, daß sich die infektiösen Krankheitserscheinungen durch eine Entziehung wichtiger Nahrungsstoffe oder des zum Leben notwendigen Gewebssauerstoffes erklären könnten, welche von den pathogenen Keimen für ihr eigenes Wachstum und für ihre Vermehrung aufgebraucht würden. Wenn sich auch die Tatsache nicht ableugnen läßt, daß die Mikroorganismen, die ins Innere von Geweben eingedrungen sind oder in den Säften zirkulieren, tatsächlich von Bestandteilen derselben leben und auf Kosten derselben atmen und assimilieren, so lehrt doch andererseits eine einfache Betrachtung, daß der hierdurch gesetzte Verlust an Nahrungsstoffen absolut nicht ins Gewicht fällt. Man braucht nur wieder an das bereits einmal erwähnte Beispiel der Diphtherie zu denken oder sich zu erinnern, daß beim Tetanus nur eine äußerst spärliche lokale Vermehrung der Keime stattfindet, um sofort einzusehen, daß von einer Nahrungsentziehung durch dieselben auch nicht im entferntesten die Rede sein kann; ganz abgesehen davon, daß eine solche niemals zu derartigen Krankheitserscheinungen Veranlassung geben könnte, wie wir sie bei Diphtherie oder Tetanus beobachten. Übrigens ist man ja auch für die höher organisierten Parasiten des Tierkörpers in der letzten Zeit immer mehr zu der Erkenntnis gelangt, daß sie neben der Stoffentziehung noch über ein anderes Mittel verfügen, um den Organismus zu schädigen. Dieses Mittel, das auch den pathogenen Mikroorganismen in hervorragendem Maße zu Gebote steht, ist die Produktion giftiger Substanzen.

Es ist klar, daß alle jene Krankheitserreger, welche trotz streng lokalisiert bleibender Ansiedlung entweder allgemeine Krankheitserscheinungen wie Fieber oder Temperaturabfall erzeugen oder gar in entfernten Organen Reizzustände, Degenerationen oder andere Störungen hervorrufen, solche Wirkungen nur durch Vermittlung löslicher Gifte zu erzielen vermögen, welche von dem Orte ihrer Produktion aus in den Kreislauf gelangen und mit dem Blute oder auf anderem Wege den giftempfindlichen Organen zugeführt werden. Daneben zeigen aber auch viele rein lokale Krankheitserscheinungen, wie Entzündungen, Eiterungen, Nekrosen u. s. w. unzweifelhaft toxischen Charakter, und man hat sich daher schon frühzeitig veranlaßt gesehen, der Frage der Bakteriengifte näher zu treten, die einzelnen Giftstoffe nach Möglichkeit zu isolieren und ihre toxikologischen Eigenschaften zu studieren.

Bevor wir jedoch die einzelnen Arten von Bakteriengiften näher kennen zu lernen und zu charakterisieren versuchen, müssen wir zunächst eine etwas allgemeinere Betrachtung darüber vorausschicken, wie man bei dem Nachweis derartiger giftiger Produkte vorzugehen hat, welchen experimentellen Schwierigkeiten man hierbei begegnen kann und vor welchen Fehlerquellen und irrtümlichen Deutungen man sich zu hüten hat.

Auf den ersten Blick hin hat es den Anschein, als ob nichts leichter und einfacher sein könnte, als die Anwesenheit von Giften in irgend einer Bakterienkultur nachzuweisen. In der Tat braucht man in vielen Fällen nur den Einfluß der in der Kultur vorhandenen lebenden Mikroorganismen durch vorsichtige Abtötung — etwa durch Erwärmen auf 55—60° oder noch besser durch Einwirkung von Chloroform- oder Ätherdämpfen — auszuschalten, dann die auf ihre Sterilität geprüfte Flüssigkeit den Versuchstieren in entsprechender Weise beizubringen und abzuwarten, ob dieselben unter den gleichen Symptomen erkranken bezw. zugrunde gehen, welche für die Infektion mit den lebenden Mikroben charakteristisch sind. Ist dies der Fall, dann ist natürlich der toxische Charakter der betreffenden Infektionskrankheit so gut wie erwiesen. Da wo die Krankheitserscheinungen so prägnante und auffällige sind, wie z. B. beim Tetanus, wird es gewiß nicht schwer fallen, auf Grund obiger Vorschrift zu einem klaren Ergebnis zu gelangen. Tatsächlich ist das gesamte Bild des experimentellen Tetanus, etwa bei der Maus, ein so charakteristisches, die zuerst eintretende Starre der der Impfstelle (Schwanzwurzel) benachbarten hinteren Extremität, die Rigidität des Schwanzes, das allmähliche Übergreifen der Erkrankung auf die Extremität der anderen Seite und schließlich auf die Vorderbeine, die krampfartigen Erschütterungen und Paroxysmen, die auf geringsten äußeren Reiz hin erfolgen, so typisch, daß eine Verwechselung für jemanden, der dieses Bild auch nur einmal gesehen hat, vollkommen ausgeschlossen erscheint.

Andere pathogene Mikroorganismen rufen zwar keine so augenfälligen Krankheitserscheinungen hervor, lassen sich aber doch, wie der Diphtheriebazillus, durch die an der Injektionsstelle eintretenden Infiltrationen und Nekrosen, sowie durch den typischen Sektionsbefund — intensive Rötung der Nebennieren, seröse Ergüsse in Pleura oder Perikardialhöhle usw. — genügend charakterisieren. Auch in diesem Falle wird es also nicht schwer halten, sich von der qualitativen Identität der durch die lebenden und abgetöteten Kulturen erzeugten pathologischen Veränderungen zu überzeugen.

Es gibt nun aber eine Reihe von septikämischen und anderen Erkrankungen, welche weder durch besonders eigenartige klinische Erscheinungen noch durch einen typischen und eindeutigen Sektionsbefund ausgezeichnet sind, und dann kann es mitunter nicht leicht sein, die Beteiligung giftiger Bakterienprodukte an der pathogenen Wirkung der Erreger mit Sicherheit nachzuweisen. Nicht etwa, als ob die Anwesenheit toxisch wirkender Substanzen in den verwendeten Kulturen überhaupt zweifelhaft sein könnte. Darüber gibt natürlich das Experiment ohne weiteres klaren Aufschluß. Es sind jedoch in allen Bakterienkulturen, auch in denen harmloser Saprophyten, neben den eigentlich so zu nennenden spezifischen Bakteriengiften noch viele andere Substanzen, wie Stoffwechselprodukte der Mikroorganismen, Spaltungsprodukte und Abbauprodukte der Nahrungsstoffe usw. vorhanden, welche in geeigneter Menge Tiere ebenfalls krank zu machen und sogar zu töten imstande sind, obwohl sie unter natürlichen Verhältnissen, im tierischen Organismus, niemals in solcher Menge entstehen, daß sie irgendwie für die Erklärung der Krankheitssymptome in Betracht kämen. Derartige Substanzen, zu welchen zum Beispiel eine Reihe von giftigen Phenolen und anderen aromatischen Verbindungen gehören, sind natürlich für denjenigen, welcher die chemischen Leistungen der Mikroorganismen zu studieren beabsichtigt, von großem Interesse; bei der Ermittelung der Giftwirkungen jedoch, die im Verlaufe der Infektionskrankheiten zustande kommen, wirken diese Stoffe in hohem Maße störend und irreführend, und es gelingt nur durch eine genaue Berücksichtigung der quantitativen Verhältnisse, solche Fehlerquellen auszuschalten. Insbesondere wird man vermeiden müssen, mit allzugroßen Mengen der Kulturflüssigkeit den tierischen Organismus zu überschwemmen und wird trachten müssen, dadurch, daß die zu injizierenden Quantitäten möglichst klein gewählt werden, den störenden Einfluß giftiger Nebenprodukte möglichst zu eliminieren. Da diese letzteren sich meist in alten Kulturen relativ reichlicher anhäufen, wird man, soweit angängig, mit möglichst jungen Kulturflüssigkeiten arbeiten, eventuell auch in gleicher Weise behandelte Kulturen nichtpathogener Arten mit zum Vergleich heranziehen Andererseits gehen aber viele Bakteriengifte, besonders intrazelluläre, erst bei längerer Digestion der Kulturen mit dem Zerfall der Zelleiber in die Flüssigkeit über, so daß die Ausbeute oft erst nach Wochen eine beträchtlichere wird. Wie man sieht, erfordert also in solchen Fällen der Nachweis der Bakteriengifte nicht nur große Erfahrung und Umsicht, sondern auch ein gewisses wissenschaftliches Taktgefühl, und es ist daher nicht zu verwundern, daß in dieser Richtung bereits recht ausgiebig gesündigt wurde. Der beste Beweis dafür sind die unzähligen Entdeckungen bakterieller Giftstoffe, die nachträglich niemals von Nachuntersuchern mehr aufgefunden werden konnten und ebenso schnell wieder in Vergessenheit gerieten, wie sie aufgetaucht waren.

Ist es nun auf dem geschilderten Wege gelungen, die Giftigkeit einer Bakterienkultur sicher nachzuweisen, dann kann man darangehen, das Studium dieser Gifte weiter zu vertiefen und zunächst durch Filtrationsversuche zu eruieren, ob die Gifte an die Leibessubstanz der Bakterien gebunden sind oder sich in der Flüssigkeit gelöst befinden, dann aber durch verschiedene chemische Trennungsmethoden, Fällungen, Extraktionen usw. die giftigen Substanzen so weit es geht zu reinigen und zu isolieren versuchen.

Wie nun aber, wenn diese Versuche kein positives Resultat ergeben und sich die zu studierende Bakterienkultur in entsprechenden Mengen nicht toxischer erweist, als die von unschädlichen Saprophyten? Ist dann der toxische Charakter der betreffenden Infektionssymptome in Frage gestellt? Gewiß nicht. Auch hier sind natürlich nur positive Ergebnisse beweisend, negative lassen eine ganze Reihe von Deutungen und Möglichkeiten zu, von denen nur einige hier kurz gestreift werden mögen. Zunächst ist es denkbar, daß die spezifischen Giftstoffe zwar von den Mikroorganismen in den künstlichen Kulturen gebildet werden, aber so rasch der weiteren Zersetzung unterliegen, daß sie sich dem direkten Nachweis entziehen. Im tierischen Organismus hingegen könnten dieselben durch die Diffusion und Säftezirkulation rasch genug vom Orte ihrer Entstehung fortgeschafft werden, um vor dem weiteren Abbau und dadurch vor ihrer Entgiftung bewahrt zu bleiben. Oder es können die gewöhnlichen, zur Bakterienzüchtung verwendeten Nährböden für die Giftproduktion ungeeignet sein; dann wird man unter Umständen durch Variation ihrer Zusammensetzung, durch Hinzufügen oder Weglassen gewisser Stoffe noch zu einem Resultat kommen können. Endlich ist die Möglichkeit nicht ganz von der Hand zu weisen, daß manche Mikroorganismen ihre Gifte überhaupt nur unter den allergünstigsten Bedingungen, nämlich dann, wenn sie mit den lebenden tierischen Geweben und den Gewebssäften in Berührung sind, zu bilden vermögen; in diesem Falle werden natürlich alle Versuche, die Existenz von Giften in vitro nachzuweisen, notwendig fehlschlagen müssen. So scheint es sich unter anderem bei dem Milzbrandbazillus zu verhalten. Obwohl nämlich wenige Mikroorganismen in dieser Hinsicht so genau untersucht worden sind, wie grade der Bacillus anthracis, und obwohl manche der schweren Erscheinungen bei der Milzbranderkrankung mit großer Wahrscheinlichkeit auf toxische Ursachen hindeuten, sind doch bisher mit Hilfe aller unsererer bekannten und gebräuchlichen Untersuchungsmethoden weder intrazelluläre, noch extrazelluläre Giftstoffe in den Kulturen zu entdecken gewesen. Aber auch der Versuch, eventuell nur im Tierkörper entstehende Giftstoffe direkt in den Organen an Anthrax verendeter Tiere nachzuweisen, schlug vollkommen fehl, so daß Conradi sogar dafür plädiert, „daß der Milzbrand überhaupt keine giftigen Substanzen im Tierkörper erzeugt“. Allerdings muß demgegenüber betont werden, daß eine chemische Bindung der Gifte an gewisse Organe im Sinne der noch eingehend zu besprechenden Ehrlichschen Theorie wohl geeignet wäre, den Nachweis derselben zu erschweren oder ganz unmöglich zu machen, abgesehen davon, daß die Extraktionsmethoden, welche zur Isolierung der Giftstoffe aus den Geweben verwendet wurden und bei welchen Alkohol oder konzentrierte Salzlösungen eine wichtige Rolle spielen, für labile Substanzen denn doch nicht als indifferent betrachtet werden können. Wie dem auch sei, jedenfalls geht aus unseren bisherigen Ausführungen hervor, daß das Studium der Bakteriengifte unter Umstänhen auf beträchtliche Schwierigkeiten stoßen kann, und man wird es daher begreiflich finden, wenn unsere Kenntnisse über dieselben in manchen Punkten noch recht lückenhaft geblieben sind.

Daher ist auch eine rationelle, d. h. auf chemischen und toxikologischen Prinzipien basierende Einteilung der bisher bekannt gewordenen giftigen Bakterienprodukte derzeit noch nicht möglich. Vorläufig kann man dieselben, wie bereits mehrfach angedeutet wurde, trennen in intrazelluläre und extrazelluläre; die letzteren, welche

also nicht an die Bakterienleiber gebunden bleiben, sondern in die Kulturflüssigkeit übergehen, könnte man weiter einteilen in solche Stoffe, die nach Art von Sekreten abgesondert werden und daher gewissermaßen das charakteristische Gepräge der betreffenden Bakterienindividualität an sich tragen, und in solche, welche als Spaltungs- und Abbauprodukte der den Mikroben dargebotenen Nährstoffe anzusehen sind und daher hauptsächlich durch die chemische Konstitution dieser letzteren bestimmt werden. Zu der ersterwähnten Gruppe der intrazellulären Gifte gehören unter anderem die Bakterienproteine. Die zweite Gruppe, die der spezifischen extrazellularen Produkte, wird hauptsächlich durch die echten Toxine repräsentiert; in die dritte Gruppe gehören die sog. Ptomaïne. Da diese letzteren die einzigen bakteriellen Giftstoffe darstellen, deren chemische Zusammensetzung uns bekannt ist und da sie es waren, mit welchen sich die bakteriologische Forschung zuerst eingehender beschäftigt hat, wollen wir mit ihrer Besprechung beginnen.

Die mannigfaltigen gelungenen Versuche, mit faulenden, zersetzten Flüssigkeiten bei den Versuchstieren schwere Krankheitserscheinungen hervorzurufen, besonders aber die mancherorts beobachteten Vergiftungsfälle bei Menschen, welche verdorbene Nahrungsmittel genossen hatten, waren es, welche seit langem die Aufmerksamkeit der Forscher auf die Fäulnisgifte gelenkt hatten. Eingehende systematische Untersuchungen über dieselben verdanken wir jedoch erst Brieger, welchem es gelang, eine Reihe basischer, alkaloidähnlicher Substanzen aus faulendem Fleisch von Säugetieren und Fischen, sowie aus menschlichen Kadaverteilen zu isolieren und ihre chemische Konstitution zu ermitteln. Die Mehrzahl dieser Ptomaïne, die sich in der beistehenden Zusammenstellung aufgeführt finden, gehört zu der Gruppe der Amine und Diamine, charakterisiert sich also durch ihre Zusammensetzung bereits als Derivat der faulenden Eiweißkörper; andere, wie das Neurin, Neuridin, Muscarin, Mydatoxin, erscheinen als Zersetzungsprodukte der Lecithine resp. der lecithinhaltigen Protagone. Bemerkenswerterweise war nun aber nur ein recht kleiner Anteil dieser chemisch faßbaren Ptomaïne durch giftige Eigenschaften ausgezeichnet. Stärkere toxische Wirkungen kamen nämlich nur dem Äthylendiamin, dem Neurin, Mydatoxin, Methylguanidin und dem bekanntlich auch in den giftigen Fliegenschwämmen enthaltenen Muscarin zu.

Ptomaïne isoliert von Brieger aus:

Fischfleisch	Rindfleisch	menschlichen Leichenteilen	Miesmuscheln
Cadaverin	Neurin	Cholin	Mytilotoxin
Putreszin	Neuridin	Neuridin	Betaïn
Methylamin	Mydatoxin	Cadaverin	Cadaverin
Dimethylamin	Methylguanidin	Putreszin	Putreszin
Trimethylamin		Saprin	Trimethylamin
Diäthylamin		Trimethylamin	
Äthylendiamin*)		Mydaleïn	
Neuridin		Mydin	
Muscarin			
Gadinin			

*) Die giftigen Ptomaïne sind gesperrt gedruckt.

So interessant und biologisch wichtig diese Befunde Briegers waren, so brachten sie doch für die uns interessierende Frage nach den

Giften pathogener Mikroorganismen wenig oder gar keinen Aufschluß. Brieger ging daher sofort an die weitere Aufgabe, seine bei dem Studium der Fäulnisgifte ausgearbeiteten und bewährten Methoden auch auf die Isolierung der Toxine pathogener Arten anzuwenden. Leider nicht mit dem gleichen Erfolge.

In Reinkulturen des Typhusbazillus konnte zwar Brieger ein sehr kräftiges Gift auffinden, das bei Meerschweinchen zunächst Speichelfluß und frequenter werdende Atmung hervorrief. Später verloren die Tiere die Herrschaft über ihre Extremitäten- und Rumpfmuskeln, ohne daß jedoch eine eigentliche Paralyse dieser Mnskelgruppen bestand, und fielen hilflos auf die Seite; nach und nach nahm die Herzfrequenz und die Atmung ab und nach 24—48 Stunden trat der Tod ein. Während des ganzen Verlaufes dieser Erscheinungen entleerten die Tiere reichliche Stuhlgänge von diarrhoischer Beschaffenheit. An eine ursächliche Beteiligung dieses Giftes an den klinischen Erscheinungen des Typhus abdominalis kann jedoch wohl schon deshalb nicht gedacht werden, weil die Ausbeute auch nach vierwöchentlichem Verweilen der Kulturen im Brutofen nur eine äußerst geringe war und manchmal überhaupt ganz ausblieb.

Ebensowenig kann die von Brieger aus Tetanuskulturen isolierte und mit dem Namen Tetanin belegte basische Substanz als Erreger der typischen tetanischen Krampfanfälle angesehen werden, obwohl dieselbe bei Mäusen, Fröschen und Meerschweinchen tonische und klonische Krämpfe hervorzurufen vermochte. Schon die bedeutend kürzere Inkubationsdauer und der bei weitem raschere Verlauf gegenüber der Wirkung des eigentlichen Tetanustoxins sprechen entschieden gegen diese Annahme. Da überdies Brieger selbst hervorhob, nicht mit Reinkulturen des Tetanusbazillus gearbeitet zu haben, so verlieren seine Befunde von vornherein jede zwingende Beweiskraft.

Wir wollen nicht näher auf die übrigen, nach Briegers Methoden isolierten Basen, die man aus den verschiedensten Bakterienkulturen gewonnen hat, eingehen, denn dieselben haben zumeist heute doch nur mehr historisches Interesse. Trotz größter Exaktheit der Methoden und unendlicher aufgewendeter Mühe haben sich auf diesem Wege keine Substanzen auffinden lassen, welche wir mit Sicherheit für die Intoxikationserscheinungen verantwortlich machen könnten, die im Gefolge von Infektionen aufzutreten pflegen. Die Ursache dieses Mißerfolges lag offenbar in der allzu spezialisierten Fragestellung, die nicht darauf ausging, zunächst festzustellen, an welcher Art Substanzen die Giftwirkung der pathogenen Bakterien überhaupt gebunden ist, sondern gleich nach giftigen alkaloidartigen Substanzen fahndete. — Aber auch andere Zersetzungsprodukte der den Mikroorganismen dargebotenen Nahrungsstoffe, wie Fettsäuren, aromatische Säuren, oder noch niedriger stehende Produkte, die von einigen Autoren als Erreger schwerer Vergiftungserscheinungen bezichtigt worden waren, wie z. B. die Nitrite, die bei dem Choleraanfall eine wichtige Rolle spielen sollten, können heute nicht mehr als solche anerkannt werden, so daß also im Grunde genommen diese Kategorie von Bakteriengiften, die man damals als die einzige kannte, nunmehr ihren Inhalt vollkommen verloren hat.

Der erste, welcher, nach bald in Vergessenheit geratenen Untersuchungen von Nencki, die Aufmerksamkeit in ausgedehntem Maße auf die intrabakteriellen Giftstoffe gelenkt hat, war Buchner. Buchner hatte nämlich, wie schon andere Forscher vor ihm, gefunden, daß steri-

lisierte Kulturen des FRIEDLÄNDERschen Pneumobazillus schon in geringen Mengen beim Kaninchen und Meerschweinchen eine aseptische, keimfreie Eiterung hervorzurufen vermögen und konnte diese Tatsache im weiteren Verlauf seiner Forschungen noch für eine große Anzahl anderer Bakterienarten — es seien von denselben nur hervorgehoben: Staphylokokkus, Sarcina aurantiaca, Bac. prodigiosus, cyanogenus, megaterium, ramosus, subtilis, coli communis, acidi lactici, anthracis, Proteus vulgaris, Vibrio Finkler-Prior, Kieler Wasserbazillus — bestätigen. Daß die eitererregende Wirkung dieser Mikrobenkulturen — es wurden stets Agarkulturen verwendet, die in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt waren — nicht an die Flüssigkeit gebunden ist, sondern an den Bakterienleibern haftet, war nicht schwer zu beweisen. Wurde nämlich der dicke Bodensatz, der sich in diesen Bakterienemulsionen nach längerem Stehen durch Niedersinken der Mikroben bildet, von der klaren überstehenden Flüssigkeit getrennt und beide Fraktionen gesondert injiziert, so zeigte nur der bazillenhaltige Teil eine pyogene Wirkung, während die Einspritzung der Flüssigkeit reaktionslos vertragen wurde. Diese pyogenen Substanzen der Bakterienleiber sind nun durch eine hochgradige Beständigkeit gegenüber den verschiedensten chemischen Eingriffen ausgezeichnet. Noch nach einstündiger Erhitzung auf 120° war ihre eitererregende Wirksamkeit nicht erloschen, und es war daher verhältnismäßig leicht, dieselben bis zu einem gewissen Grade zu reinigen und zu isolieren. Durch langanhaltende Digestion der Bazillen mit schwacher Kalilauge auf dem kochenden Wasserbade wurde ein beträchtlicher Teil ihres Inhaltes in Lösung gebracht; durch vorsichtige Ansäuerung entstand in dieser Flüssigkeit ein voluminöser Niederschlag, der, abfiltriert und wieder gelöst, alle Eigenschaften der Eiweißkörper darbot und daher von BUCHNER als Bakterienprotein bezeichnet wurde. Die Ursache der pyogenen Wirkung dieser Bakterienproteine sah BUCHNER in ihren hervorragenden chemotaktischen Eigenschaften. Werden nämlich Lösungen dieser Stoffe nach einer von PFEFFER angegebenen Methode in spindelförmige Kapillarröhrchen eingeschlossen, sterilisiert und unter aseptischen Kautelen unter die Rückenhaut von Kaninchen gebracht, so fanden sich 2—3 Tage, nachdem die Spitzen der Kapillaren abgebrochen worden waren, mehrere Millimeter starke Pfröpfe fibrinösen Eiters in denselben angesammelt. Einige der chemotaktisch wirksamen Bakterienproteine besaßen außerdem die Fähigkeit eine allgemeine Leukocytose hervorzurufen, eine Erscheinung, die ja auch bei vielen spontanen eitrigen Prozessen zu beobachten ist. Auf Grund dieser seiner Versuche kam daher BUCHNER zu der Auffassung, daß bei den natürlichen Eiterungsprozessen nicht die lebenden Mikroorganismen die Hauptrolle spielen, sondern im Gegenteil die Bakterienleichen, die von den Säften des tierischen Körpers aufgelöst werden und hierbei ihren chemotaktisch wirkenden Inhalt in Freiheit setzen, der die weißen Blutkörperchen anlockt und dadurch zur Eiteransammlung Veranlassung gibt. Befremdend an dieser Theorie der Eiterung könnte nun vielleicht der eine Umstand wirken, daß die eitererregenden Proteine im Reiche der Bakterien so weite Verbreitung besitzen und sich auch bei Mikroorganismen vorfinden, die niemals im tierischen oder menschlichen Organismns vorkommen und daher auch niemals als Erreger von Entzündungen und Eiterungen angetroffen wurden. Dieser scheinbare Widerspruch löst sich aber in einfachster Weise durch die Bemerkung, daß natürlich nur solche Mikroben spontane Eiterungen

zu erzeugen imstande sind, welche sich in den Geweben zu vermehren vermögen. Denn nur in diesem Falle werden diejenigen Mengen von Proteinen gebildet und freigemacht, welche zur Auslösung der entzündlichen Reaktion notwendig sind, während die Saprophyten trotz ihres pyogenen Inhalts einfach deshalb nicht in Betracht kommen, weil sie unter natürlichen Verhältnissen niemals in genügender Quantität in die Gewebe gelangen. Mit BUCHNERS Anschauung über die universelle Verbreitung der pyogenen Proteine stimmt auch die bekannte Tatsache überein, daß pathogene Mikroorganismen, die sonst nicht zu den Eitererregern gehören, etwa die septikämieerzeugenden Bazillen der Hühnercholera, im weniger virulenten Zustande oder bei weniger empfänglichen Tieren (Meerschweinchen, Schafen, Pferden) nur Lokalaffektionen, eitrige Infiltrationen, Abszesse und dergleichen hervorrufen, also neben sonstigen Giftstoffen offenbar auch in ihrem Innern die chemotaktischen Bakterienproteïne enthalten.

Bemerkenswert ist, daß auch das ältere KOCHsche Tuberkulin, das bekanntlich durch einstündiges Erhitzen der 4 Wochen alten Bouillonkulturen, Einengen im Vakuum und nachträgliche Filtration von den abgetöteten Bakterienleibern dargestellt wird, im wesentlichen aus den Proteinen des Tuberkelbazillus besteht. Da nun alle Bakterienproteine untereinander, wie wir gesehen haben, große Ähnlichkeiten aufweisen, so lag die Idee nahe, zu untersuchen, ob nicht auch die typische Wirkung des Tuberkulins auf den tuberkulösen Organismus — also die Erzeugung von Fieber und lokalen entzündlichen Reaktionen — bei anderen Bakterienproteinen zu beobachten sei. In der Tat konnten nun RÖMER und nach ihm BUCHNER konstatieren, daß tuberkulöse Meerschweinchen in Leber und Milz genau dieselben Veränderungen zeigen, gleichgültig, ob ihnen die Proteine des Tuberkelbazillus oder etwa des Bac. pneumoniae eingespritzt wurden: hämorrhagieähnliche braunrote Flecke in der nächsten Umgebung der tuberkulösen Herde, welche die weißgraulichen Tuberkelknoten oft wie breite Ringe umgaben und an Schnittpräparaten durch eine kolossale Erweiterung und Anschoppung der Kapillaren mit roten Blutkörperchen bedingt erschienen. Auch erwiesen sich die tuberkulösen Tiere der Einspritzung anderer proteinhaltiger Extrakte gegenüber ebenso empfindlich wie der Einspritzung des Tuberkulins und gingen, bei passend gewählter Dosis, wie tuberkulinisierte Tiere innerhalb weniger Stunden zugrunde. BUCHNER sah daher, im Gegensatz zu KOCH, in der Tuberkulinreaktion nicht eine spezifische, nur den Leibessubstanzen des Tuberkelbazillus zukommende Wirkung, sondern eine ganz allgemeine Proteinreaktion, wenn er auch zugab, daß daneben dem Tuberkulin doch gewisse Eigenschaften anhaften, welche den anderen Bakterienextrakten fehlen und also für dasselbe charakteristisch ist. Ähnliches gilt für das von NOCARD aus Kulturen des Rotzbazillus dargestellte Malleïn. Es muß jedoch demgegenüber betont werden, daß nach KASPAREK, FEISTMANTEL u. a. die Fieberkurve nach Proteïninjektionen von der Tuberkulinkurve total verschieden ist und daß bis jetzt kein Stoff gefunden werden konnte, der in so minimalen Dosen imstande wäre, im tuberkulösen Organismus jene Reaktion auszulösen, welche für die Tuberkulinpräparate charakteristisch ist. Die diagnostische Verwertbarkeit der Tuberkulinprobe erleidet daher dadurch, daß das Tuberkulin gewisse Eigenschaften mit manchen anderen Proteïnen gemein hat, nicht die geringste Einbuße.

Neben diesen, im allgemeinen also nicht mit spezifischen Eigenschaften begabten Proteinen enthalten aber manche Bakterienleiber noch ganz spezifische Giftstoffe, die zweifellos in hervorragendem Maße an dem Zustandekommen gewisser Intoxikationserscheinungen beteiligt sind.

Filtriert man nämlich eine nur wenige Tage alte virulente Cholerakultur durch ein Bakterienfilter, so findet man das Filtrat nur ganz wenig wirksam. Hingegen kommt den vorsichtig durch Chloroformdämpfe abgetöteten Bazillenleibern schon in der minimalen Dose von einigen Milligrammen eine hochgradig toxische Wirkung zu, welche genügt, um Meerschweinchen unter schweren Kollapserscheinungen und Absinken der Temperatur akut zu töten. Überläßt man die Cholerakulturen längere Zeit der Digestion bei 37°, so zerfällt, wie in allen älteren Kulturen, ein Teil der Vibrionen, löst sich auf und setzt dadurch seine Giftstoffe in Freiheit, welche sich der Flüssigkeit mitteilen und derselben dadurch ebenfalls giftige Eigenschaften verleihen. Im Gegensatz zu den Bakterienproteinen ist dieses intrazelluläre Choleragift gegenüber chemischen und thermischen Eingriffen äußerst wenig resistent und geht schon durch kurzes Erwärmen über 60° in weniger giftige, sekundäre Produkte über, welche, jedoch bei Steigerung der Dosis auf das Mehrfache, ähnliche physiologische Wirkungen hervorrufen, wie das primäre unveränderte Gift.

R. Pfeiffer, einer der besten Kenner des Choleragiftes und seiner Wirkungen, ist auf Grund seiner umfangreichen Studien zu der Überzeugung gelangt, daß das Stadium algidum der menschlichen Cholera, das ja durch eine zweifellos toxische Lähmung der Vasomotoren und des Wärmezentrums charakterisiert ist, durch eine rapide Resorption der giftigen Vibrionenleiber zustande kommt. Die Vorbedingung für eine solche ausgedehnte Aufnahme der Giftstoffe in den Kreislauf wird durch die stellenweise bis zur Nekrose gehende Schädigung der schützenden Decke des Darmepithels geschaffen. Je umfangreicher diese Zerstörung des Epithelüberzuges ist. desto größere Mengen des Giftes werden natürlich unter sonst gleichen Umständen resorbiert werden müssen und um so heftiger werden die Intoxikationserscheinungen sein.

Auch andere pathogene Mikroorganismen, so vor allem der Typhusbazillus, sind durch besondere intrazelluläre Giftstoffe von ähnlicher Wirkung wie das Choleragift ausgezeichnet. Da es uns jedoch hier nur darauf ankommt, die verschiedenen Gifttypen im allgemeinen kennen zu lernen, so würde es uns zu weit von unserem Thema abführen, wollten wir die verschiedenen Krankheitserreger im einzelnen auf ihre Giftstoffe hin einer Besprechung unterziehen.

Erwähnt möge nur noch werden, daß die ursprüngliche, immerhin etwas gewaltsame und gewiß nicht indifferente Methode Buchners, den Inhalt der Bakterienzellen in Lösung zu bringen, später eine sehr wesentliche Vervollkommnung erfahren hat. Wie Sie wissen, ist es Hans Buchners Bruder, Eduard Buchner, gelungen, den Inhalt der Hefezellen durch Auspressen unter hohem Druck in Form einer klaren gelblichen, leicht opaleszierenden eiweißreichen Flüssigkeit zu erhalten, welche ohne Anwesenheit und Mitwirkung irgendwelcher lebender Organismen imstande ist, in zuckerhaltigen Flüssigkeiten echte alkoholische Gärung hervorzurufen. Diese merkwürdige Eigenschaft des Hefepreßsaftes bezieht man auf die Anwesenheit eines besonderen enzymartigen Stoffes, dem man den Namen Zymase gegeben hat. Im Anschluß an diese hochwichtige und grundlegende Entdeckung hat dann

Hans Buchner im Verein mit Hahn, der sich um die die Ausarbeitung der Methode besondere Verdienste erworben hatte, den Versuch gemacht, auch aus Spaltpilzen derartige Preßsäfte herzustellen. Massenkulturen der betreffenden Mikroorganismen — es kamen zur Verarbeitung Cholera- und Typhusbakterien, Milzbrandbazillen, Staphylokokken und Tuberkelbazillen — wurden mit Quarzsand und Kieselgur maschinell zerrieben, die hierbei entstehenden knolligen Haufen durch Flüssigkeitszusatz zu einer teigigen Masse verarbeitet, in ein Preßtuch eingeschlagen und dann in geeigneten Behältern in eine hydraulische Presse gebracht, wo sie einem Druck von 4—500 Atmosphären ausgesetzt wurden. Die hierbei erhaltenen, zunächst hellgelben, später an der Luft intensiv nachdunkelnden Flüssigkeiten enthalten viel koagulables Eiweiß, das zum größten Teil schon durch Essigsäure in der Kälte fällbar ist und sich im wesentlichen wie ein Nucleoalbumin verhält. Buchner und Hahn haben für diese nach ihrer Methode gewonnenen plasmatischen Zellsäfte die Bezeichnung „Plasmine“ vorgeschlagen. Höchst bemerkenswert ist nun die Tatsache, daß das Cholera-plasmin bei Tieren genau die gleichen Erscheinungen hervorruft, wie man sie bei der peritonealen Infektion mit lebenden Bakterien auftreten sieht: starker Temperaturabfall, lähmungsartige Schwäche, Krämpfe und schließlich Tod nach 12—24 Stunden. Da, wie wir früher hervorgehoben haben, das Choleragift ziemlich labiler Natur ist, so kann es nach dem eben Dargelegten nicht zweifelhaft sein, daß diese neuere Methode gegenüber dem alten Buchnerschen Verfahren einen sehr wesentlichen Fortschritt bedeutet und trotz der gewaltigen dabei in Aktion tretenden Druckkräfte doch viel schonender verläuft. Jedenfalls sind tiefgreifendere chemische Spaltungen, wie sie bei der stundenlangen Einwirkung von Alkalien bei höherer Temperatur unvermeidlich eintreten, bei der rein mechanischen Zertrümmerung der Gewebszellen und der Filtration durch die feinporige Kieselgurmasse vollkommen ausgeschlossen.

Nachdem wir nun die Grundeigenschaften der intrazellulären Bakteriengifte kennen gelernt und uns auch mit jenen extrazellulären Substanzen bekannt gemacht haben, welche aus der Spaltung und Zusetzung der den Mikroorganismen zur Verfügung stehenden Nahrungsmittel hervorgehen, bleibt nur noch die dritte und letzte Gruppe bakterieller Gifte zu erörtern, die vielleicht die wichtigste, jedenfalls aber die am besten studierte ist: die Gruppe der giftigen Bakteriensekrete, der Toxine.

Wir haben bereits angedeutet, daß die Toxine im Gegensatz zu den Ptomaïnen und anderen Spaltungsprodukten bis zu einem gewissen Grade unabhängig sind von der Zusammensetzung der Stoffe, welche den Bakterien zu ihrer Ernährung dienen und wesentlich nur durch den Artcharakter der letzteren bestimmt werden. Damit soll nun nicht etwa gesagt sein, daß die Zusammensetzung des Nährbodens, auf dem die Mikroben gezüchtet werden, die Anwesenheit oder das Fehlen gewisser Stoffe, ganz ohne Bedeutung für die Toxinproduktion sei. Der Einfluß des Nährmediums auf die letztere ist jedoch stets nur ein indirekter, nicht ein direkter. Während daher die verschiedensten Bakterienarten imstande sind, aus einem und demselben Eiweißkörper die gleichen Ptomaïne abzuspalten, gibt es nur eine einzige Spezies, die ein Tetanustoxin, ein Diphtheriegift, ein Botulismustoxin zu erzeugen vermag. Und während mit einem Wechsel des Nährbodens die Produk-

tion gewisser Ptomaïne aus einfach chemischen Gründen unmöglich wird, erzeugt der Diphtheriebazillus sein charakteristisches Gift auf den verschiedensten — selbst eiweißfreien — Nährböden in derselben Qualität und zeigt höchstens quantitative Differenzen. Damit erscheint die Auffassung der Toxine als Sekrete der Bakterien wohl gerechtfertigt.

Über die Zusammensetzung der Toxine wissen wir nichts, was über die bloße Vermutung hinausginge. Eine Zeitlang nahm man an, daß dieselben zu den Toxalbuminen, den giftigen Eiweißkörpern, zu rechnen seien. Da es jedoch gelang, die Toxine soweit zu reinigen, daß dieselben keine Eiweißreaktionen mehr darboten, ist man von dieser Auffassung wieder abgekommen. Allerdings wird man auf diese Tatsache wohl nicht allzuviel Gewicht legen dürfen, da ja alles dabei auf die Empfindlichkeit der angewendeten Eiweißreaktionen ankommt und immer noch der Einwand möglich bleibt, daß denn doch bei weiterer Konzentration des Giftes noch eine positive Reaktion erzielt worden wäre. Diese Möglichkeit ist um so schwerer von der Hand zu weisen, als ja die Toxine zu den wirksamsten Substanzen gehören, die wir überhaupt kennen, und also durch den biologischen Versuch noch nachweisbar erscheinen, wo unsere chemischen Hilfsmittel bereits versagen. Um dies zu illustrieren, sei erwähnt, daß aus Tetanuskulturen durch Fällung mit Ammonsulfat gifthaltige Präparate gewonnen werden können, welche gewiß nicht aus reinem Toxin bestehen, aber noch in Dosen von 0,0000001 g = von einem zehnmillionstel Gramm, ja selbst von 0,000 000 05 g oder von 5 hundertmillionstel Grammen imstande sind, eine weiße Maus zu töten. Nehmen wir an, daß diese Giftmenge in einem Kubikzentimeter Flüssigkeit gelöst enthalten ist, so würde dies einer Konzentration von 1 : 20 000 000 entsprechen. Demgegenüber lassen sich Eiweißkörper durch die Biuretprobe höchstens in einer Verdünnung von 1 : 10 000 mit Sicherheit nachweisen.

Bedenken wir nun noch, daß durch die Ammonsulfatfällung aus den Bouillonkulturen des Tetanusbazillus neben dem Toxin große Mengen von Albumosen niedergeschlagen werden, die dem zur Bereitung der Nährflüssigkeit dienenden Witteschen Pepton entstammen, daß also sicher nur ein kleiner Prozentsatz dieses Niederschlages aus Toxin besteht, so kommen wir zu ganz erstaunlichen und abenteuerlichen Vorstellungen über die Wirkungsstärke dieses Giftes, die nicht weit hinter den kühnsten homöopathischen Phantasien zurückbleiben.

Die außerordentliche Wirksamkeit der Toxine war es denn auch, welche in unserer fermentfrohen Zeit die Idee nahelegte, daß dieselben direkt als Enzyme anzusehen seien. In der Tat bestehen ja zweifellos große Analogien zwischen diesen beiden Arten aktiver Substanzen. Beide, die Fermente wie die Toxine, vermögen Gewichtsmengen fremder Stoffe zu verändern, zu zersetzen bezw. krank zu machen, welche ihrem eigenen Gewichte unendlich überlegen sind. Beide sind Substanzen unbekannter chemischer Konstitution, beide zeigen die Eigenschaft, durch indifferente Niederschläge, die in ihren Lösungen erzeugt werden, mechanisch mitgerissen zu werden. Toxine wie Fermente sind chemischen und thermischen Eingriffen gegenüber außerordentlich empfindlich, beide vermögen endlich, wenn auch in sehr verschiedenem Grade, bei ihrer Einverleibung in den tierischen Organismus zur Bildung von Antikörpern Veranlassung zu geben.

Trotz alledem glaube ich jedoch, daß mit der einfachen Identifizierung von Giftwirkung und Fermentwirkung so lange erkenntnis-

theoretisch wenig gewonnen ist, als wir über die Natur der letzteren nicht besser unterrichtet sind, als dies heute der Fall ist. Überdies müssen wir uns doch wohl gestehen, daß die aufgezählten Ähnlichkeiten in keinem einzigen Punkte den Kern der Sache treffen und, soweit wir dies heute zu beurteilen in der Lage sind, mehr äußerlicher Natur sind oder wenigstens sein können. Ich halte es daher für vorsichtiger und zweckmäßiger, zwar auf die unleugbaren Analogien, die zwischen Toxinen und Fermenten bestehen, hinzuweisen. hieraus jedoch keine weiteren Schlüsse abzuleiten, die bei dem gegenwärtigen Stande des Wissens doch als verfrüht erscheinen würden.

Während alle Versuche, die Toxine in irgendwelcher Weise durch rein chemische Merkmale zu charakterisieren, bis jetzt also vollkommen fehlgeschlagen sind, hat das biologische Experiment sich bei weitem fruchtbarer erwiesen und eine Reihe nicht unwichtiger Tatsachen über die Eigenschaften der Toxine zutage gefördert, die sogar, wie wir noch sehen werden, einen Einblick in den Bauplan dieser merkwürdigen Substanzen gestatteten. Da jedoch zum Verständnis dieser biochemischen Toxinanalyse die Kenntnis gewisser Tatsachen der Immunitätslehre, speziell der quantitativen Beziehungen zwischen Toxin und Antitoxin unbedingt erforderlich erscheint, so müssen wir von der Erörterung derselben einstweilen noch absehen und dieselbe einer späteren Vorlesung vorbehalten.

Die Wirkung der toxischen Sekretionsprodukte der Mikroorganismen erstreckt sich nun auf die verschiedensten Organe, Gewebe bezw. Zellarten, ganz im Gegensatz zu den intrazellulären Giftstoffen, die meistens, wie wir gesehen haben, durch eine ziemlich gleichartige und einförmige Giftwirkung ausgezeichnet erscheinen. So wirkt eine Reihe von Toxinen, zu denen das Tetanustoxin und Botulismustoxin gehört, in erster Linie auf gewisse Partien des Zentralnervensystems. Andere, wie das von den Staphylokokken produzierte Staphylolysin, das Pyocyaneolysin, das Tetanolysin — letzteres vom Tetanusbazillus neben dem krampferzeugenden Gifte abgesondert — vermögen vor allem die roten Blutkörperchen zu schädigen. derart, daß es zum Austritt des Hämoglobins, zur Hämolyse kommt. Wieder andere, wie das ebenfalls von Staphylokokken stammende Leukocidin, vermögen die weißen Blutkörperchen zu lähmen und aufzulösen oder wirken auf die Nierenzellen schädigend ein, oder rufen endlich, wie eine Komponente des Diphtheriegiftes, an der Applikationsstelle Nekrosen hervor. Nach ihrer verschiedenen Wirkungsart unterscheidet man daher bakterielle Neurotoxine, Leukotoxine, Hämotoxine, Nephrotoxine usw.

Literatur.

Brieger, Die Ptomaïne, Berlin 1885 und 1886.
Buchner, H., Münchn. med. Wochenschr., 1897.
Römer, Berl. klin. Wochenschr., 1891; Wien. klin. Wochenschr., 1891.
Pfeiffer, R., Zeitschr. f. Hyg., Bd. XI, 1892.
Buchner, E., Ber. der D. chem. Ges., 1897.
Buchner und Hahn, Münch. med. Wochenschr., 1897.
Feistmantel, Zentr. f. Bakt., Bd. XXXVI, 1904.

IV. Verteilung und Lokalisation der Gifte im Organismus.

Lokalisation durch physikalische und chemische Kräfte. Schicksal der Gifte im Darmkanal.

Wie Sie sich erinnern werden, sind wir bei den Besprechungen der letzten Vorlesung zu dem Ergebnis gelangt, daß die Hauptangriffswaffen, welche den Mikroorganismen bei ihrer Invasion in den tierischen und menschlichen Organismus zur Verfügung stehen, giftige Substanzen, Toxine, Proteine, event. auch Produkte basischer Natur: Ptomaïne usw. sind und daß somit ein nicht unbeträchtlicher Teil des Symptomenkomplexes, der die eingetretene Infektionskrankheit charakterisiert, auf eine lokale oder allgemeine Vergiftung, eine Intoxikation, zu beziehen ist.

Erwägen wir nun, wie mannigfaltig die Wirkung der verschiedenen von den Mikroorganismen produzierten Giftstoffe ist, wie verschiedene Organe von denselben befallen werden; wie das eine Toxin mit Vorliebe gewisse Gebiete des Zentralnervensystems befällt, während das andere gewisse periphere Nerven, ein drittes wieder gewisse parenchymatöse und drüsige Organe bevorzugt, so drängt sich uns von selbst die Frage auf, wodurch denn diese so exquisit auswählende Lokalisation der Giftwirkungen bedingt ist und ob sich für dieselbe nicht irgendwelche Gesetzmäßigkeiten ausfindig machen lassen.

Bei dem Versuche, diese Frage, die, wie wir noch sehen werden, für den Ausbau der theoretischen Immunitätslehre von großer Bedeutung geworden ist, wenigstens im Prinzip zu beantworten, wird sich nun die Berührung gewisser toxikologischer Probleme schlechterdings nicht vermeiden lassen, und so muß ich Sie denn ersuchen, mir für diesmal auf ein scheinbar von unserem Thema etwas abliegendes Gebiet zu folgen und mir zu gestatten, Ihnen in Kürze die Grundzüge der modernen Lehren von der Verteilung und Wirkungsweise der verschiedenen aktiven Stoffe, seien es Gifte oder Arzneimittel, darzulegen.

Die an irgend einem Punkte des Körpers entstandenen bakteriellen Gifte können nun entweder an Ort und Stelle liegen bleiben und daselbst zu lokalen krankhaften Prozessen Veranlassung geben oder sie können auf irgend einem Wege — gewöhnlich werden es die Lymph- und Blutgefäße sein — fortgeschafft werden und fern von dem Orte ihrer Entstehung in anderen Organen ihre schädigende Wirkung entfalten. Der erste dieser beiden Fälle ist vollkommen klar und besitzt für unsere Fragestellung kein weiteres Interesse.

Anders der zweite. Wir gehen von der Voraussetzung aus, daß die betreffenden wirksamen Stoffe direkt oder auf dem Umwege über die Lymphbahnen in die Blutbahn gelangt seien und von da nun den verschiedenen Organen zugeführt werden. Es kann nun keinem Zweifel unterliegen, daß die Haupt- und Grundvorbedingung für jede lokalisierte Gift- und Arzneiwirkung eine Aufspeicherung des wirksamen Stoffes in dem betreffenden Organe sein muß: denn nur da, wo sich derselbe in relativ größerer Konzentration ansammelt, ist die Möglichkeit für eine intensivere Wirkung gegeben. Natürlich läßt sich dieser Satz nicht ohne weiteres umkehren: denn da die gesetzte Schädigung in einem Organe nicht nur von der abgelagerten Giftmenge, sondern ebensosehr von dessen Empfindlichkeit abhängig ist, so braucht durchaus nicht überall da, wo eine starke Giftspeicherung stattfindet, auch eine bedeutendere Störung des Gewebslebens die Folge zu sein.

Jedenfalls steht also die Lokalisation der Giftwirkung in inniger ätiologischer Beziehung zur Verteilung und Aufspeicherung der Gifte in den einzelnen Organen, und es drängt sich uns daher sofort die Frage auf, durch welche Kräfte denn diese ungleichmäßige Verteilung zustande kommt.

Da die Gifte, wie wir voraussetzten, von der Blutbahn aus an die verschiedenen Organe gelangen, so könnte man zunächst an die Möglichkeit denken, die Differenzen der Zirkulationsverhältnisse und der Gefäßversorgung hierfür verantwortlich zu machen. Es liegt jedoch auf der Hand. daß diesen Faktoren im allgemeinen doch nur eine untergeordnete Bedeutung für die Lokalisation der verschiedenen Gifte und anderer Substanzen beigemessen werden kann und daß dieselbe vielmehr durch innere, in den Geweben selbst gelegene Ursachen bestimmt werden dürfte, als durch die Verhältnisse der Blutversorgung. Es wäre ja sonst durchaus unverständlich — ein Beispiel, auf das Ehrlich wiederholt hingewiesen hat — daß beim Ikterus das Gehirn stets vollkommen frei von Gallenfarbstoff gefunden wird, während sich viele andere Gewebe, Niere, Leber usw., mit Bilirubin imbibieren. Das kann nur auf besondere Affinitäten zwischen den Organen und dem Gallenfarbstoff bezogen werden.

Immerhin gibt es jedoch Fälle, bei welchen die Blutversorgung zweifellos von mitbestimmendem Einfluß auf Lokalisation und Verteilung wirksamer Substanzen sein dürfte, und es ist vielleicht nicht uninteressant, einen derartigen sehr intruktiven Fall, den Ehrlich in seiner zusammenfassenden Abhandlung „Über die Beziehungen von chemischer Konstitution, Verteilung und pharmakologischer Wirkung" zur Illustration dieser Verhältnisse benutzt hat, hier näher kennen zu lernen. Füttert man nämlich Mäuse mit gewissen Derivaten des Paraphenylendiamins, so findet man bei der Sektion der Tiere sehr eigentümliche Veränderungen des Zwerchfells: jene Teile des Diaphragmas, welche das Centrum tendineum umgeben, haben eine intensiv braune Färbung angenommen, während die peripheren Teile gewöhnlich farblos sind. Auch in anderen Muskelgebieten, und zwar an dem des Auges, Kehlkopfes und der Zunge. konnte Ehrlich ähnliche Verfärbungen konstatieren, welche sich bei mikroskopischer Betrachtung nicht etwa als Infarkte, sondern als gleichmäßige Braunfärbung der betreffenden Muskelpartien bei erhaltener Querstreifung und geringer Verfettung dokumentierten. Es handelt sich hierbei um ein hochmolekulares Oxydationsprodukt des

Paraphenylendiamins, das in den betreffenden Muskelfasern zur Ablagerung gelangt, offenbar um ein ähnliches Produkt, wie es entsteht, wenn Paraphylendiamin oder Paramidophenol zur Braunfärbung von Haaren und Pelzwerk verwendet wird.

Noch bei einer anderen Gelegenheit ist Ehrlich auf genau dieselben Muskelgruppen gestoßen. Bei seinen ausgedehnten Experimenten über die intravitale Methylenblaufärbung der Gewebe fand er nämlich, daß die folgenden Gewebselemente durch dieses Verfahren dargestellt werden:

1. alle sensiblen Nervenfasern;
2. die Geschmacks- und Geruchsendigungen;
3. die Nerven der glatten Muskulatur und des Herzens;
4. gewisse Fasern im Zentralnervensystem.

Im Gegensatze hierzu färben sich die motorischen Nervenendigungen der willkürlichen Muskulatur nicht mit Methylenblau. Eine Ausnahme von dieser Regel machen wieder nur die genannten Muskeln des Auges, des Kehlkopfes und des Zwerchfells.

Endlich muß noch erwähnt werden, daß dieselben Muskelgruppen noch in einer anderen Hinsicht als pathologisch-anatomisch besonders ausgezeichnet erscheinen, insofern dieselben nämlich die Prädilektionsstellen der Muskeltrichinen darstellen.

Es kann wohl keinem Zweifel unterliegen, daß dieses so merkwürdige Zusammentreffen verschiedenartiger Phänomene an derselben Lokalität nicht zufällig sein kann, sondern auf eine gemeinsame Ursache zu beziehen sein muß, und Ehrlich ist es in der Tat geglückt, diese Ursache aufzudecken. Fragt man sich nämlich, was die genannten Muskelgruppen vor allen anderen auszeichnet, so findet man, daß dieselben, als kontinuierlich arbeitende und biologisch höchst wichtige Organe weit besser mit Blut versorgt werden, als andere Gebiete der Muskulatur, welchen eine geringere physiologische Dignität zukommt. Dementsprechend konnte Ehrlich auch bei seinen klassischen Untersuchungen über das Sauerstoffbedürfnis des Organismus feststellen, daß gerade diese Muskelgruppen es sind, bei welchen die Sauerstoffsättigung den höchsten Grad erreicht und daher auch das Reduktionsvermögen am geringsten ist. Damit wird aber leicht verständlich, warum gerade an dieser Stelle die Oxydation des Paraphenylendiamins zu jenem erwähnten braunen Farbstoff vor sich geht, und auf ähnliche Weise erklärt sich die Methylenblaufärbung der Muskelendplatten dieser Muskelgruppen teils durch die vermehrte Zufuhr des Farbstoffes, teils durch die hohe Sauerstoffsättigung.

Ist also in der Tat nicht zu leugnen, daß unter Umständen die Gefäßverteilung und Blutversorgung eine wichtige Rolle bei der Verteilung und Lokalisation zirkulierender Stoffe zu spielen vermag, so muß andrerseits doch betont werden, daß dies Verhalten nicht die Regel, sondern die Ausnahme darstellt und daß, wie schon angedeutet, in der weitaus überwiegenden Mehrzahl der Fälle in den Geweben selbst gelegene Ursachen für die ungleichmäßige Speicherung der Gifte in den verschiedenen Zellterritorien verantwortlich zu machen sind.

Die Ursachen dieses Selektionsvermögens der Gewebe können nun wieder doppelter Natur sein: nämlich physikalische oder chemische Kräfte.

Daß beim Bestehen starker chemischer Affinitäten zwischen gewissen Organen und den im Blute kreisenden Giften oder Arzneimitteln

derartige spezifische Lokalisationen zustande kommen müssen, indem die betreffenden Stoffe einfach, dem Zuge der Affinitäten folgend, in diese Zellterritorien eintreten und sich daselbst fixieren, ist vollkommen einleuchtend und bedarf zunächst wohl keiner Erläuterung. Dagegen ist es vielleicht nicht überflüssig, die physikalischen Vorgänge einer näheren Betrachtung zu unterziehen, durch welche eine solche lokale Anhäufung von Giftstoffen in gewissen Geweben zustande kommen kann.

Denken wir uns zwei miteinander nicht mischbare Flüssigkeiten, beispielshalber Wasser und Äther, und nehmen wir an, daß beiden die Fähigkeit zukomme, das betreffende Gift, wenn auch mit verschiedener Leichtigkeit und in verschiedenen Mengenverhältnissen, zu lösen. Gehen wir nun von einer derartigen wässerigen Lösung unseres Giftes aus und bringen dieselbe durch kräftiges Schütteln mit Äther in innige Berührung, so wird zum Schlusse dieser Operation ein gewisser Bruchteil des Giftes in den Äther übergegangen, ein anderer Bruchteil jedoch in der wässerigen Flüssigkeit zurückgeblieben sein, und das Verhältnis der in den beiden Lösungsmitteln enthaltenen Giftmengen wird eine für das betreffende Gift im allgemeinen konstante, d. h., von der Ausgangskonzentration unabhänge, hingegen mit der Temperatur veränderliche Größe sein. Man bezeichnet diese Größe nach dem Vorgang von Nernst als den Verteilungskoeffizienten des betreffenden Stoffes für Wasser und Äther. Ist nun die Löslichkeit unseres Giftes in dem einen Fluidum, etwa im Äther, erheblich größer als in dem anderen, ist mit anderen Worten der Verteilungsquotient $\frac{C \text{ Äther}}{C \text{ Wasser}}$ sehr groß, so wird begreiflicherweise bei der eben geschilderten Prozedur fast die gesamte Giftmenge in den Äther übergehen, d. h. es wird zu einer Anhäufung des Giftes in diesem Medium kommen. Man bezeichnet das ganze, im chemischen Laboratorium sehr oft angewendete Verfahren als Ausschüttelung des Giftes durch Äther.

Übertragen wir nun dieses einfache Experiment auf die Verhältnisse im tierischen Organismus. Das eine hier in Betracht kommende Lösungsmittel ist die Blut- und Gewebsflüssigkeit, die den Zellen das betreffende Gift zuführt; das andere Lösungsmittel seien gewisse, zunächst noch nicht näher zu charakterisierende Bestandteile der Zellen selbst, welche, wie wir voraussetzen wollen, das Gift leichter und in größerer Menge in Lösung zu halten vermögen als die Säfte. Unter diesen Bedingungen ist leicht zu überblicken, was nun geschehen muß: bei der innigen Berührung, welche die beiden Lösungsmittel im Verlauf der Säftezirkulation erfahren, wird der Giftstoff aus dem schlechteren Lösungsmittel, dem Blute, allmählich in den besser lösenden Gewebsbestandteil übergehen, wird sich, entsprechend dem Werte des Verteilungskoeffizienten, in den Zellen anhäufen und daselbst unter Umständen krankhafte Störungen hervorrufen können. Andere Gewebe hingegen, welche die betreffenden giftlösenden Substanzen nicht oder nur in geringerer Menge enthalten, werden dann auch nur entsprechend weniger von dem in Rede stehenden Gifte aufzunehmen vermögen und daher auch dessen krankmachender Wirkung weniger oder gar nicht unterliegen. Damit sind wir aber, wie man sieht, zu einem einfachen physikalischen Erklärungsprinzip für die ungleichmäßige Verteilung der Gifte auf die verschiedenen Organe und Organbestandteile gelangt, und es erübrigt nur noch zu zeigen, daß der geschilderte Verteilungsmechanismus tatsächlich zu Recht besteht und nicht etwa nur eine leere

theoretische Spekulation darstellt. Schon im Jahre 1887 hat nun EHRLICH bei seinen ausgedehnten Studien über die pharmakologische Wirkung und die Verteilung chemischer Stoffe im Organismus eine Reihe von höchst interessanten Tatsachen gefunden, welche eine Deutung in dem eben erwähnten Sinne zuließen. Daß diese Versuche der Hauptsache nach mit organischen Farbstoffen und nicht mit eigentlichen Giften angestellt wurden, hat seinen Grund darin, daß deren sinnfällige Eigenschaften begreiflicherweise eine Anhäufung in gewissen Organen ohne weiteres und auf den ersten Blick erkennen lassen, während ein chemischer Nachweis nicht gefärbter Verbindungen natürlich viel schwieriger gewesen und eventuell sogar, bei der Kleinheit der hier in Betracht kommenden Substanzmengen, ganz außerhalb des Bereiches der Möglichkeit gelegen wäre.

EHRLICH untersuchte nun eine außerordentlich große Zahl (viele Hunderte) von Anilinfarbstoffen auf ihre Fähigkeit, nach Einführung in den lebenden Organismus die nervösen Zentralorgane zu färben, und konnte in der Tat auf diesem Wege eine ganze Schar von neurotropen Pigmenten, wie er sich ausdrückte, eruieren. Dabei ergab sich nun die folgende sehr merkwürdige Tatsache: Wie Sie wissen, m. H., unterscheidet man unter den Anilinfarbstoffen saure und basische Pigmente, je nachdem dieselben in ihrem Moleküle saure Atomgruppen (wie z. B. die Karboxylgruppe COOH, die Hydroxylgruppe OH, die Nitrogruppe NO_2 usw.) oder basische Gruppen (wie die Amidogruppe NH_2) enthalten. Fast alle neurotropen Farbstoffe gehörten nun der Kategorie der Farbbasen an; es seien nur hervorgehoben: Auramin, Chrysoïdin, Bismarckbraun, Neutralrot, Phosphin, Flavanilin, Methylenblau, Äthylenblau und andere Thioninderivate. Nur ein einziger neurotroper Farbstoff, nämlich das Alizarin, stammte hingegen aus der Gruppe der Farbsäuren. Dies gewiß auffallende Ergebnis gab EHRLICH zu denken und er suchte sich dasselbe in folgender Weise zu erklären. Er setzte die beobachtete Färbung der nervösen Zentralorgane in Parallele mit dem STAS-OTTOschen Giftermittelungsverfahren, einer Methode des Giftnachweises, die im wesentlichen auf der früher geschilderten Prozedur der Ausschüttelung beruht. Nur kommt bei demselben noch ein weiteres Moment in Betracht, das wir bei unserer Darstellung bis jetzt geflissentlich außer acht gelassen hatten, nämlich die saure oder alkalische Reaktion des betreffenden Lösungsmittels. Es pflegen nämlich allgemein basische Substanzen in sauren Lösungen fest gebunden und daher schwer extrahierbar zu sein; aus alkalischer Lösung hingegen, in welcher sie im freien Zustand existieren, sind sie leicht auszuschütteln. Umgekehrt sind Substanzen mit sauren Eigenschaften nur aus saurer Lösung leicht zu extrahieren, nicht aber aus alkalischer. Die Anwendung auf unseren speziellen Fall ist nun außerordentlich naheliegend. Da nämlich die Reaktion des Blutes und der Gewebsflüssigkeiten eine alkalische ist, so werden in denselben enthaltene Farbsäuren relativ fest gebunden sein und daher nur schwer an die früher supponierten lösenden Bestandteile des Nervengewebes abgegeben werden können. Hingegen werden die Farbbasen im alkalischen Blute durch keinerlei chemische Kräfte abgehalten werden, sich in das bessere Lösungsmittel der Nervensubstanz zu begeben und dieselbe daher zu tingieren. Daß auch ein saurer Farbstoff, das Alizarin, unter den neurotropen Pigmenten figuriert, steht mit dieser Erklärung durchaus nicht im Widerspruch, denn gerade das Alizarin be-

sitzt nur ganz schwach saure Eigenschaften, indem seine Salze schon durch Wasser zum Teil dissoziiert und durch Kohlensäure sogar vollkommen gespalten werden. Offenbar findet daher schon im Blute eine teilweise Zerlegung des Alizarinnatriums statt und das so freigewordene Alizarin kann ohne Schwierigkeit in die nervösen Organe übertreten. Daß diese ganze Auffassung der Phänomene richtig ist, dafür spricht noch eine weitere von Ehrlich gefundene Tatsache. Wird nämlich in die obenerwähnten basischen neutropen Farbstoffe synthetisch eine Schwefelsäuregruppe eingeführt, wodurch dieselben einen sauren Charakter erlangen, so geht ihre Fähigkeit, hirnfärbend zu wirken, vollkommen verloren; ebenso wirkt übrigens die Einführung der Sulfosäuregruppe in eine Reihe ungefärbter, toxischer Körper, wie Phenol, Anilin, Phenylhydrazin usw. exquisit entgiftend, was wohl eine ganz ähnliche Erklärung zuläßt, wie wir sie für die Färbung der Nervensubstanz eben entwickelt haben.

Welcher Natur sind nun diese im Nervensystem anzunehmenden Substanzen, in welchen sich die neurotropen Farbstoffe und auch, wie wir noch sehen werden, gewisse pflanzliche Gifte aufspeichern?

Auch für die Beantwortung dieser Frage boten Ehrlichs Versuche deutliche Anhaltspunkte dar. Es stellte sich bei denselben nämlich heraus, daß ein großer Teil der Farbstoffe, die von Hirngrau aufgenommen werden, gleichzeitig auch im Fettgewebe in beträchtlichen Mengen zur Ablagerung kommt, mit anderen Worten, daß also die neurotropen Farbstoffe in der Mehrzahl der Fälle auch lipotrope sind. Da nun gerade die nervösen Organe sehr reich an fettähnlichen Substanzen, wie Cholesterin, Lecithin, Cerebrin und anderen Lipoïden sind, so lag es nahe, diese Stoffe für die Farbstoff- und Giftaufspeicherung in denselben verantwortlich zu machen, eine Auffassung, die, wie wir gleich sehen werden, in der Folgezeit eine glänzende Bestätigung und Erweiterung erfahren sollte.

Overton untersuchte nämlich bei seinen Studien über vitale Färbung eine Reihe von Farbstoffen auf ihre Löslichkeit in Öl, Fetten und Fettsäuren, da er auf Grund anderer Beobachtungen zur Auffassung gelangt war, daß die Plasmahaut der Zellen eine ölartige Membran darstellt und daß deren Beschaffenheit von prinzipieller Bedeutung für die intravitale Aufnahme der Farbstoffe sein müsse. Er fand nun, daß zwar die untersuchten Pigmente in den gewöhnlichen ölartigen Substanzen unlöslich waren, das aber die Cholesterine und Lecithine sich in dieser Beziehung ganz anders verhielten: sämtliche vitalen Farbstoffe lösten sich mit großer Leichtigkeit in diesen Lipoiden, sowie in Protagon und Cerebrin auf, während die nicht vitalen sulfosauren Farbstoffe darin unlöslich waren. Was also Ehrlich aus seinen farbenananlytischen Studien nur mit großer Wahrscheinlichkeit erschlossen hatte, sehen wir durch diese Untersuchungen Overtons direkt nachgewiesen: nämlich die Fettlöslichkeit der betreffenden Farbstoffe und ihre Bedeutung für die intravitale Färbung.

Noch auf einem anderen Gebiete feierten jedoch diese Anschauungen Ehrlichs über die Verteilung der wirksamen Stoffe im Organismus in jüngster Zeit glänzende Triumpfe: nämlich auf dem Gebiete der Lehre von den Narkoticis. Nachdem bereits Pohl im Jahre 1891 gezeigt hatte, daß die Aufnahmefähigkeit der roten Blutkörperchen für Chloroform auf ihrem Gehalt an Cholesterin und Lecithin beruht, waren es besonders die grundlegenden Studien von Hans Meyer und Over-

TON über die Theorie der Alkoholnarkose, welche sichere Beweise in der genannten Richtung beibrachten. HANS MEYER kam nämlich auf Grund umfangreicher und sorgfältiger Untersuchungen zu der Anschauung, daß die Wirkungsstärke der verschiedenen indifferenten Narkotica unabhängig ist von ihren sonstigen chemischen Eigenschaften und nur bedingt wird durch den Verteilungskoeffizienten, der ihre Verteilung zwischen Wasser einerseits und den fettartigen Substanzen des Gehirns andererseits regelt. Ein Blick auf Tabelle A, welche die Versuchsresultate BAUMS, eines Schülers von HANS MEYER, enthält, wird diese Verhältnisse klarer machen als eine längere Auseinandersetzung. Der erste Stab dieser Tabelle enthältdie Werte der Verteilungskoeffizienten $\frac{C \text{ Fett}}{C \text{ Wasser}}$ für eine Reihe von narkotisch wirkenden Mitteln der verschiedensten chemischen Konstitution. Da eine Bestimmung des Koeffizienten mit dem eigentlichen Nervenfett nicht durchführbar war, so wurde dasselbe durch Olivenöl ersetzt, in der Voraussetzung, daß das letztere sich in seiner lösenden Kraft nicht allzusehr von den Lipoiden des Nervensystems unterscheiden dürfte. Der zweite Stab der Tabelle hingegen enthält die Schwellenwerte der einzelnen Narkotika, d. h. jene in Bruchteilen der Normallösung (1 Grammmolekul auf 1 Liter) ausgedrückten Konzentrationen, bei welchen die Versuchstiere, meist Froschlarven, die in der betreffenden Flüssigkeit schwammen, eben in einen gewissen Zustand von Narkose verfielen, der an dem Aussetzen gewisser Reflexe leicht zu erkennen war. Der Vergleich der beiden Stäbe untereinander zeigt außerordentlich klar, wie mit Abnahme des Verteilungskoeffizienten und damit der relativen Fettlöslichkeit die Schwellenwerte immer größer werden, also die zum Eintreten der Narkose erforderliche Giftkonzentration immer mehr zunimmt. Die kleinen Abweichungen von der Regel, die sich bei einzelnen Gliedern dieser Reihe erkennen lassen, sind wohl nur durch Ungenauigkeiten in der Bestimmung der Verteilungsquotienten und der Schwellenwerte bedingt.

Tabelle A.

	Verteilungskoeffizient: $\frac{C \text{ Fett}}{C \text{ Wasser}}$	Schwellenwert in Bruchteilen der Normallösung
Trional	4,46	0,0018
Tetronal	4,04	0,0013
Butylchloralhydrat .	1,59	0,0020
Sulfonal	1,11	0,0060
Bromalhydrat . . .	0,66	0,0020
Triazetin	0,3	0,01
Diazetin	0,23	0,015
Chloralhydrat . . .	0,22	0,02
Äthylurethan . . .	0,14	0,04
Monazetin	0,06	0,05
Methylurethan. . .	0,04	0,4

Eine weitere sehr interessante Bestätigung hat HANS MEYERS Theorie durch die Versuche seiner Schüler DOHRN und NACKE erfahren, deren Resultate in Tabelle B aufgeführt sind. Da sich nämlich die Verteilung einer Substanz zwischen Wasser und Öl mit der Temperatur ändert, so mußte, wenn die Theorie richtig ist, auch die Wirkungs-

Tabelle B.

	Verteilungskoeffizient bei		Wirkungsstärke $\frac{1}{S}$ bei	
	3°	30—36°	3°	30—36°
Salizylamid	22,2	14,0	1300	600
Benzamid	0,67	0,43	500	200
Monazetin	0,099	0,066	90	70
Äthylalkohol	0,026	0,047	3	7
Chloralhydrat	· 0,053	0,236	50	250
Azeton	0,146	0,235	3	7

intensität der betreffenden Narkotika mit der Temperatur variieren, eine Folgerung, die sich tatsächlich als richtig herausgestellt hat. So nehmen z. B. die Teilungskoeffizienten für Azeton, Äthylalkohol und Chlorhydrat mit der Temperatur zu und in gleicher Richtung bewegen sich die Wirkungsstärken dieser Narkotica, gemessen durch das Reziproke ihrer Schwellenwerte. Umgekehrt nehmen Fettlöslichkeit und Wirkungswert bei Salizylamid, Benzamid und Monazetin mit der Temperatur nicht unbeträchtlich ab. — Alle diese Tatsachen, die wir hier kurz angeführt haben, sprechen vollkommen eindeutig dafür, daß die Lokalisation gewisser chemischer Substanzen (Narkotika, Antipyretika und Farbstoffe) nicht durch chemische Affinitäten, sondern durch die physikalischen Löslichkeitsverhältnisse bestimmt wird. Höchstens könnte noch von lockerer Salzbildung die Rede sein. In demselben Sinne ist zu deuten, daß die verschiedensten Gifte, Alkaloide, Phenole, Anilin, Antipyrin, Thallin usw. durch geeignete einfache Extraktionsmittel den Geweben, in welchen sie aufgespeichert waren, wieder entzogen werden können, was unmöglich wäre, wenn, wie Loew angenommen hat, eine Fixierung derselben durch chemische Bindung stattgefunden hätte. Auch die große Flüchtigkeit der Wirkung der meisten dieser Stoffe, die Schnelligkeit der Elimination und andere Gründe mehr sprechen entschieden gegen eine feste synthetische Verankerung derselben in den Geweben.

Bei den Farbstoffen gesellt sich hierzu noch ein weiteres Argument, das durch die Farbnuance geliefert wird, in welcher die verschiedenen Organe intravital durch dieselben tingiert werden. Würde nämlich die Fixation dieser Pigmente in den Geweben durch substitutive chemische Prozesse bedingt sein, indem etwa hierbei Amidogruppen durch Aldehydreste ersetzt würden und dergleichen, so wäre zu erwarten, daß sich hierbei eine Farbenänderung einstellen würde, wie dieselbe häufig zu beobachten ist, wenn gewisse chemische Gruppen in Farbbasen eingeführt werden. Ehrlich konnte jedoch niemals, trotz eigens auf diesen Punkt gerichteter Versuche, in irgend einem Falle und in irgend einem Organe eine solche durch substitutive Prozesse veranlaßte Farbenänderung beobachten. Überdies sind manche der für die vitalen Färbungsversuche am geeignetsten Farbstoffe, wie z. B. das Methylenblau, für synthetische Eingriffe fast unzugänglich, so daß nur durch Einwirkung stärkster Reagentien, wie Schwefelsäure und hohe Temperaturen neue Gruppen in das fertige Molekül eingeführt werden können. Es ist klar, daß unter diesen Umständen eine synthetische Bindung dieses Farbstoffes in den Geweben absolut ausgeschlossen ist

und daß dessen Lokalisation in den verschiedenen Organen, wie bereits auseinandergesetzt, auf andere, nämlich physikalische Kräfte zurückgeführt werden muß. — Wie wir sehen, kann also der geschilderte Verteilungsmodus der Gifte im Organismus als vollkommen sichergestellt gelten, und an Beispielen für denselben besteht absolut kein Mangel.

Nicht ganz so leicht ist es, für die Verteilung giftiger Substanzen auf Grund chemischer Affinitäten sichere und ganz einwandsfreie Tatsachen beizubringen. Zwar haben wir, wie aus dem Folgenden hervorgehen soll, allen Grund zu der Annahme, daß die meisten Toxine durch chemische Kräfte in den Zellen und Geweben fixiert werden, es läßt sich jedoch bis jetzt immer nur ein wenn auch gewiß sehr plausibler und einleuchtender Wahrscheinlichkeitsbeweis dafür erbringen.

Daß Gifte bakterieller Natur überhaupt von den Geweben gebunden und dem Kreislaufe entzogen werden, ist nicht schwer zu zeigen und bereits seit langem bekannt. Bringt man nämlich entsprechende, nicht allzu große Mengen von Toxinen in die Blutbahn empfänglicher Tiere, so verschwinden dieselben außerordentlich rasch aus dem Kreislauf, ohne jedoch etwa durch den Harn ausgeschieden zu werden. Wie Dönitz zeigen konnte, beginnt diese Bindung des Giftes von dem Momente ab, wo dasselbe im Blute erscheint, und geht so rasch vor sich, daß bei schwerer Vergiftung bereits innerhalb 4—8 Minuten die tödliche Dosis durch die Gewebe absorbiert ist. Demgegenüber vermag das Gift sich im Blute unempfänglicher Tierspezies oft außerordentlich lange zu halten. So erwähnt Metschnikoff, daß eine bei 20° gehaltene Eidechse, welcher man eine für Mäuse 500fach tötliche Tetanustoxinmenge eingespritzt hatte, noch 2 Monate nach der Injektion so viel Gift enthielt, daß 0,1 ccm des Blutes bei Mäusen Starrkrampf mit tödlichem Ausgang hervorrief. Bei unempfänglichen Warmblütern hält sich zwar das Gift bei weitem weniger lange im Blute, es kann aber, wie beim Huhne, dem Tetanusgift eingespritzt wurde, doch immerhin tagelang dauern, ehe dasselbe aus dem Kreislauf verschwunden ist.

Auch in vitro läßt sich die giftbindende Fähigkeit gewisser Organe und Organbestandteile ohne Schwierigkeit nachweisen. Mischt man z. B., wie dies Wassermann und Takaki getan haben, eine Tetanusgiftlösung mit einer Emulsion frischer Gehirnsubstanz, zentrifugiert nach kurzem Stehen und benutzt das klare Filtrat zur Giftprüfung, so findet man dasselbe — geeignete Mengenverhältnisse vorausgesetzt — vollkommen unwirksam und ungiftig. Das Toxin muß also von den geformten Elementen der Gehirnaufschwemmung absorbiert und der Flüssigkeit entzogen worden sein. Bemerkenswert ist dabei die Tatsache, daß Emulsionen von gekochtem Gehirn sich als völlig unwirksam erwiesen und kein Gift mehr zu absorbieren imstande waren. Man muß also wohl annehmen, daß die giftbindenden Bestandteile des Gehirns durch die Siedetemperatur zerstört werden.

Ein weiteres instruktives Beispiel für die Absorption von Toxinen durch tierische Zellen liefert das von den Staphylokokken produzierte, blutkörperchenlösende Staphylolysin. Läßt man nämlich ein solches Toxin einige Stunden bei 0° auf Kaninchenerythrocyten einwirken, so ist aus der abzentrifugierten Flüssigkeit nach dieser Zeit alles Lysin verschwunden und so fest an die Blutkörperchen verankert, daß es selbst durch öfteres Waschen mit physiologischer Kochsalzlösung denselben nicht mehr entrissen werden kann. Ganz ähnlich verhält sich ein zweiter von den Staphylokokken produzierter Giftstoff, das sogenannte Leukocidin, den

weißen Blutkörperchen gegenüber. Charakteristisch für die Absorptionswirkung der Zellen und Gewebe ist nun, daß dieselben in vielen Fällen nachweislich in direkter Beziehung zu deren Giftempfindlichkeit steht. Säugetiere sind im allgemeinen sehr empfänglich für das Tetanustoxin, während sich viele Kaltblüter, wie Eidechse und Schildkröte, vollkommen refraktär dagegen verhalten. Dementsprechend haben wir bereits hervorgehoben, daß nur beim empfänglichen Warmblüter eine rasche Entfernung des Giftes aus dem Kreislaufe stattfindet, während dasselbe in der Blutbahn der Eidechse monatelang im freien Zustande zirkulieren kann. In ganz analoger Weise ist die Gehirnsubstanz vom Menschen, Pferd, Meerschweinchen und Kaninchen bei Versuchen in vitro mit sehr starker, toxinbindender Kraft ausgestattet, das Schildkrötenhirn jedoch in dieser Beziehung fast vollkommen unwirksam. — Noch deutlicher tritt dieser merkwürdige Parallelismus zwischen Giftempfindlichkeit und Bindungsvermögen bei gewissen tierischen Giftstoffen hervor, die jedoch nach allen ihren Eigenschaften den Bakterientoxinen außerordentlich nahe stehen. So enthält die Kreuzspinne ein hämolytisches, blutkörperchenlösendes Gift, das speziell den roten Blutzellen des Kaninchens gegenüber von so eminenter Wirksamkeit ist, daß der Giftgehalt einer einzigen Spinne von etwa $1^1/_2$ g Gewicht hinreichen würde, um ca. 2,5 Liter Kaninchenblut vollkommen zu zerstören. Meerschweinchen- und Hundeblut ist hingegen selbst für größere Mengen des Arachnolysins vollkommen unempfindlich.

Sachs konnte nun zeigen, daß die Stromata der resistenten Blutarten nicht imstande sind, das Kreuzspinnengift aus seiner Lösung zu absorbieren, während die Stromata der Kaninchenerythrocyten sehr beträchtliche Absorptionswirkungen entfalten. Fast noch instruktiver ist jedoch die folgende, ebenfalls von Sachs gefundene Tatsache: auch für das Blut erwachsener Hühner stellt das Arachnolysin ein außerordentlich wirksames Gift dar. Das Blut eben ausgeschlüpfter Hühnchen ist jedoch, wie das der obenerwähnten Säugetiere, dagegen absolut resistent. Prüfte nun Sachs die giftbindende Kraft dieser beiden Blutzellenarten gegenüber dem Arachnolysin, so ergab sich auch hier wieder derselbe typische Unterschied zwischen den empfindlichen und den unemfindlichen Elementen: nämlich starke Absorption durch die Erythrocyten der erwachsenen Tiere, vollkommenes Fehlen bindender Eigenschaften bei den Blutkörperchen ganz junger, eben ausgeschlüpfter Küchlein. Eindringlicher läßt sich die innige korrelative Beziehung, die zwischen Giftbindung und Giftwirkung besteht, wohl kaum demonstrieren, als durch diese interessanten Versuche von Sachs, für welche sich übrigens auch bei manchen anderen hämolytischen Giftstoffen Analogien beibringen ließen.

Es muß jedoch hervorgehoben werden, daß auch manche für die Toxine vollkommen unempfindliche Organe und Zellen mit hohen giftbindenden Fähigkeiten ausgestattet sein können. Während z. B. alle Organe des Meerschweinchens mit Ausnahme des Gehirns sich vollkommen unfähig erwiesen, das Tetanusgift zu binden, zeigten nach Versuchen von Wassermann Milz und Leber des Kaninchens deutliche absorbierende Eigenschaften, eine Tatsache, die, wie wir noch sehen werden, nicht ohne Bedeutung für die Giftempfindlichkeit dieser beiden Tierspezies sein dürfte.

Wir wollen jedoch hier nicht länger bei diesen interessanten Verhältnissen, die uns noch bei der Besprechung der antitoxischen Immu-

nität zu beschäftigen haben werden, verweilen, sondern wollen nur darauf hinweisen, daß die geschilderten eigentümlichen, sozusagen kapriziösen Bindungsverhältnisse der Toxine am ehesten durch Annahme chemischer Affinitäten ihre Erklärung finden dürften. In demselben Sinne spricht die außerordentliche Zähigkeit, mit welcher die einmal gebundenen Toxine von den Geweben festgehalten werden, und die es unmöglich macht, mit Hilfe der gewöhnlichen indifferenten Extraktionsmittel ihnen die Giftstoffe wieder zu entreißen, was ja, wie bereits erwähnt, bei den nur durch physikalische Kräfte festgehaltenen Alkaloiden ohne Schwierigkeit gelingt.

Noch beweisender für die chemische Natur jener Vorgänge, die sich bei der Giftspeicherung zwischen Geweben und Toxinen abspielen, scheint mir jedoch die hierbei eintretende Entgiftung der letzteren zu sein. Prüften WASSERMANN und TAKAKI bei ihrem früher geschilderten Experiment den abzentrifugierten und mit Toxin beladenen Gehirnbrei auf seine Giftigkeit, so fand sich derselbe ebenso unwirksam, wie die klare überstehende Flüssigkeit: mit der Giftbindung war also eine Inaktivierung des Tetanustoxins einhergegangen. Die Gehirnsubstanz verhielt sich somit gegenüber dem Toxin ganz ähnlich wie ein typisches Antitoxin, und wir werden noch später des näheren auszuführen haben, daß die zwischen Toxin und Antitoxin ablaufenden Reaktionen mit größter Wahrscheinlichkeit als chemische aufgefaßt werden müssen und mit den Neutralisationsvorgängen zwischen Säuren und Basen in Parallele zu setzen sind. Bei einer rein physikalischen Speicherung, wie sie etwa bei den Alkaloiden eintritt, wäre eine derartige Entgiftung kaum zu beobachten.

Es lassen sich nun in der Tat Beispiele anführen, wo das Tetanusgift zwar in gewissen Organen abgelagert, aber nicht entgiftet, also wohl auch nicht chemisch gebunden wird, ganz wie die Alkaloide. METSCHNIKOFF injizierte nämlich Skorpionen sehr bedeutende Mengen des Toxins und konnte konstatieren, daß das Blut der Tiere, die vollständig gesund blieben, schon nach wenigen Tagen absolut giftfrei war. Hingegen fand sich die Leber noch nach vielen Monaten toxinhaltig und vermochte bei Mäusen typischen Tetanus hervorzurufen. Obwohl also die Leber des Skorpions das Tetanustoxin in hohem Grade aufzuspeichern vermochte, kamen demselben keine antitoxischen Eigenschaften zu, woraus man schließen darf, daß in diesem Falle die Lokalisation des Giftes durch andere Kräfte erfolgte, als bei dem mehrfach erwähnten WASSERMANNschen Versuche. Gerade dieser Gegensatz läßt also die chemische Natur des Absorptionsvorganges zwischen Toxin und Hirnbrei um so wahrscheinlicher erscheinen, und in der Tat hat sich eine große Anzahl namhafter Forscher dieser Auffassung rückhaltlos angeschlossen. Andererseits soll jedoch nicht verschwiegen werden, daß einige Forscher, darunter METSCHNIKOFFS Autorität, die entgiftende Kraft der Gehirnsubstanz auf deren Gehalt an Lipoiden beziehen, da in der Tat manche Fette ähnliche Wirkungen entfalten. So konnten KEMPNER und SCHEPILEWSKY nicht nur durch Gehirnbrei, sondern auch durch Lecithin, Cholesterin und Tyrosin die Wirkungen des Botulismustoxins paralysieren, und METSCHNIKOFF erklärt sich die geringe entgiftende Wirkung mancher Kaltblütergehirne geradezu durch deren geringen Fettgehalt. Auch die Fixation eines hämolytisch wirkenden Giftes, des Saponins, durch die roten Blutkörperchen geschieht, wie RANSOM nachweisen konnte, durch das in diesen Zellen enthaltene

Cholesterin, also wohl auf Grund physikalischer Kräfte, und es liegt daher nahe, die früher aufgezählten Tatsachen, die sich auf die Bindung des Staphylolysins und besonders des Arachnolysins bezogen, hierzu in Parallele zu setzen. Ob diese Analogisierung wirklich berechtigt ist, ist wohl heute noch nicht mit absoluter Sicherheit zu entscheiden.

Es besteht jedoch zwischen den sicher auf physikalischem Wege gespeicherten Alkaloiden, Glykosiden usw. einerseits und den echten Toxinen andererseits noch ein, wie es scheint, fundamentaler Unterschied, der mit der Art der Bindung dieser beiden Giftkategorien in Zusammenhang stehen dürfte. Nur die echten Toxine vermögen nämlich bei ihrer fortgesetzten Einverleibung in den Tierkörper die Bildung von Antitoxinen auszulösen. Dagegen ist es noch nicht gelungen, gegen irgend eine Substanz bekannter chemischer Konstitution ein Antitoxin zu erzeugen. Alle in dieser Richtung mit den verschiedensten Alkaloiden und Glykosiden, auch mit Saponin angestellten Versuche haben ein negatives Resultat ergeben, und wir werden bei Besprechung der Ehrlichschen Seitenkettentheorie noch darzulegen haben, daß gerade diese wichtige Tatsache mit für die chemische Natur der Toxinbindung durch die Gewebe sprechen dürfte. Einwandsfreie Beweise gegen diese besonders von Ehrlich vertretene Auffassung liegen jedenfalls bis jetzt nicht vor.

Bisher haben wir immer angenommen, daß die von den Mikroorganismen produzierten Toxine, deren Verteilung im Organismus wir studieren wollten, auf dem Wege der Lymph- und Blutkapillaren von ihrem Entstehungsort in den Kreislauf gelangen und von da aus den verschiedenen Organen zugeführt werden.

In jüngster Zeit haben wir nun einen weiteren, bis jetzt allerdings erst für ein einziges Gift, das Tetanustoxin, erwiesenen Verteilungsmodus kennen gelernt, bei welchem ein anderer im Organismus vorgebildeter Weg benutzt wird, um das Toxin an die giftempfindlichen Organe heranzubringen: nämlich die motorischen Nerven. Meyer und Ransom konnten nämlich bei ihren schönen Untersuchungen über den Tetanus feststellen, daß das einem Kaninchen oder Meerschweinchen subkutan unter die Haut eines Hinterbeines eingespritzte Gift sich reichlich in dem Nerv. ischiadicus derselben Seite nachweisen läßt, während Hirn, Rückenmark und die anderen Gewebe, auch in der unmittelbaren Umgebung des genannten Nerven, keine Spur davon enthälten. Morax und Marie haben dann diese Befunde in mehrfacher Richtung erweitert, indem sie zeigen konnten, daß diese Giftaufnahme durch den Nerven an die Integrität des Achsenzylinders gebunden ist. Durchschneidet man nämlich den Ischiadicus vor der Toxininjektion, so kann derselbe noch etwa 2 Tage lang das Gift ebenso aufnehmen wie ein normaler Nerv, nur braucht er hierzu bedeutend längere Zeit. Während z. B. ein normaler Ischiadicus schon $1^1/_2$ Stunden nach der Injektion gifthaltig angetroffen wird, findet sich das Gift in dem durchtrennten Nerven erst nach 24 Stunden. Ist jedoch nach etwa 6 Tagen bereits eine Degeneration des durchtrennten Achsenzylinders eingetreten, so findet überhaupt keine Giftaufnahme von seiten des Nerven mehr statt.

Da nun bei dem durchschnittenen Nerven das Toxin stets nur in dem distalen Ende, das mit dem Muskelapparat noch in Verbindung steht, gefunden wird, niemals hingegen im proximalen Stücke, so folgt, daß das Gift nicht durch die Gefäßkapillaren, die ja auch in dem zen-

tralen Stumpfe erhalten sind, in den Nerven gelangen kann, sondern nur durch die intramuskulären Endapparate. Aus weiteren Versuchen ergab sich, daß das Toxin nur in zentripetaler Richtung wandert und nicht umgekehrt. Ein sehr ingeniöser Versuch von MEYER und RANSOM ist geeignet, diese Verhältnisse anschaulich zu demonstrieren: wurde nämlich in den rechten Ischiadicus eines Kaninchens Tetanusantitoxin injiziert und dann an beiden Beinen subkutan Tetanusgift eingespritzt, so blieb das rechte Bein vollkommen frei, während das linke in vollkommen typischer Weise tetanisch wurde. Es war also durch die Antitoxininjektion der im Nerven gelegene Weg zu den Rückenmarkszentren für das Toxin gesperrt worden und auf diese Weise das rechte Bein vor dem Starrkrampf geschützt geblieben.

Da nun derselbe Versuch auch bei intravenöser Applikation des Giftes ganz das gleiche Resultat ergab, so folgern MEYER und RANSOM weiter, daß das Tetanusgift überhaupt nicht direkt durch die Blut- und Lymphgefäße an die Zentralorgane heranzutreten vermag, sondern unter allen Umständen nur auf dem Wege der Nerven dahin gelange, eine Auffassung, die, wie man sieht, von den bisherigen Anschauungen sehr wesentlich abweicht. Durch welche Art von Kräften das Toxin in die motorischen Nervenendigungen hineingetrieben wird, darüber äußern MEYER und RANSOM keine bestimmte Vorstellung. Zur Erklärung des Gifttransportes nehmen jedoch die beiden Forscher die Existenz einer dauernden lebhaften Protoplasmaströmung in den Neuronen an und weisen darauf hin, daß auch für eine andere Erkrankung eine Wanderung des Virus längs der Nervenbahnen sehr wahrscheinlich gemacht wurde: nämlich für die Lyssa. Allerdings nimmt man in diesem Falle nicht einen Gifttransport, sondern eine Wanderung des Erregers selbst gegen die Zentren hin an. Ob endlich ein derartiger Strömungsvorgang im Nerven auch für andere toxische Erkrankungen, vielleicht auch für die lokalisierten Nervenstörungen bei chronischen Metallvergiftungen in Betracht kommt, werden spätere Forschungen lehren müssen. Jedenfalls bedeuten die grundlegenden Untersuchungen von MEYER und RANSOM, wenn sie sich bestätigen, eine außerordentlich wertvolle Bereicherung unserer Kenntnisse über die Verteilung der Gifte im Organismus.

Wir haben versucht, die Prinzipien der Giftverteilung und Giftspeicherung in den Geweben, soweit dies unsere heutigen Kenntnisse erlauben, in Kürze darzulegen. Dadurch ist natürlich aber nur ein wenn auch nicht unwesentlicher Teil der Giftwirkung dem Verständnis näher gerückt. Vom Momente der Giftspeicherung in den verschiedenen Zellterritorien an beginnen ja erst jene intimeren chemischen oder biologischen Vorgänge, welche die Funktionsstörungen und Schädigungen des Protoplasmas, also den eigentlichen Vorgang der Vergiftung bedingen und deren Details sich einstweilen noch einer genaueren Analyse entziehen.

Daß hierbei aber, neben der zu supponierenden spezifischen Giftempfindlichkeit des betreffenden Zellinhaltes, auch noch andere Faktoren in Betracht kommen können, lehrt eine interessante, vor kurzem erschienene Mitteilung von STRAUB. Bei Studien über das Eindringen von Alkaloiden in lebende Zellen, speziell in die Muskulatur des Ventrikels einer marinen Schnecke, Aplysia limacina, konnte STRAUB nämlich konstatieren, daß Strychnin trotz bedeutender Speicherung dennoch fast unwirksam blieb und konnte nachweisen, daß der Grund hiervon

mit größter Wahrscheinlichkeit in der außerordentlich raschen Zerstörung dieses Giftes am Orte der Speicherung, also im Schneckenherzen, zu suchen sein dürfte.

Straub unterscheidet daher auf Grund seiner Versuche folgende drei Gruppen von Alkaloiden:

I. wirksame:
   sie werden maximal gespeichert und nicht zerstört (Typus: Veratrin);

II. unwirksame:
   a) solche, die gespeichert, aber rasch zerstört werden (Typus: Strychnin);
   b) solche, die nicht gespeichert und nicht zerstört werden (Typus: Curarin).

Daß derartige Tatsachen, wenn sich ihre allgemeine Gültigkeit herausstellen sollte, von größter Bedeutung für die Theorie der Giftwirkungen sein müssen, ist wohl einleuchtend. —

Es obliegt uns nun noch, das Bild, das wir von dem Verhalten der Gifte im tierischen Organismus zu entwerfen versucht haben, nach einer Richtung hin zu vervollständigen, indem wir noch das Schicksal der Bakteriengifte im Darmkanal einer kurzen Betrachtung unterziehen wollen.

Seit langem ist bekannt, daß unsere Versuchstiere gegen die Einführung der meisten Toxine in den Verdauungstract ganz unempfindlich sind. So kann man, wie Gibier gezeigt hat, enorme Dosen von Tetanusgift Hunden, Kaninchen oder Meerschweinchen per rectum applizieren, ohne daß dieselben erkranken, und ganz ähnlich sind die Resultate bei stomachaler Einverleibung dieses und anderer Toxine. Auch das den bakteriellen Giftstoffen in vieler Beziehung außerordentlich nahestehende Schlangengift macht von dieser Regel keine Ausnahme und wird selbst in hohen Vielfachen der tötlichen Menge vom Magen aus ohne Anstand vertragen.

Demgegenüber ist das Botulismustoxin nicht nur bei subkutaner und intravenöser Applikationsweise von außerordentlicher Wirksamkeit, sondern vermag auch vom Magen aus in ganz minimalen Dosen die schwersten Vergiftungserscheinungen hervorzurufen. 1—2 Tropfen einer Gelatinekultur, 0,01 ccm Traubenzuckerbouillon bilden nach van Ermengem für den Affen und das Meerschweinchen die häufig schon binnen 24 bis 36 Stunden zum Tode führende Dosis.

Auch das Rizin, der wirksame Bestandteil des Rizinussamens, wirkt vom Verdauungstract aus, wenn auch bei weitem schwächer als bei direkter Einführung in die Gewebe; ja Ehrlich konnte sogar, wie wir noch sehen werden, Tiere durch Rizinfütterung in typischer Weise gegen die Wirkung dieses Giftes immunisieren.

Worin haben nun diese Unterschiede zwischen den verschiedenen Giftstoffen ihren Grund?

Zwei Hauptmöglichkeiten haben wir hierbei ins Auge zu fassen. Entweder sind nämlich diejenigen Toxine, welche vom Magendarmkanal aus unwirksam bleiben, nicht resorptionsfähig, vermögen also nicht die schützende Schleimhautschicht zu passieren, oder aber dieselben werden im Verdauungstracte auf irgend eine Weise zerstört und unschädlich gemacht. Eine derartige Entgiftung könnte nun wieder durch verschiedene Agentien bewirkt werden: durch die mannigfaltigen Fermente und Sekrete anderer Natur, die vom Verdauungstract und

seinen Drüsen abgesondert werden; oder durch die lebende Schleimhaut als solche, oder endlich durch die Tätigkeit der unzähligen Mikroorganismen, die im Darminhalt ihr saprophytisches Dasein führen und sich nachweisbar an der Zersetzung der Nahrungsstoffe mit beteiligen.

Welche von diesen verschiedenen Möglichkeiten tatsächlich zu Recht besteht, konnte natürlich nur das Experiment ergeben.

Carrière hat nun zur Entscheidung dieser Fragen die folgenden Versuche angestellt. Zunächst erhielten Kaninchen mit Hilfe der Schlundsonde etwa 20 ccm Tetanustoxin oder Schlangengift in den Magen eingeführt, worauf ihnen das Rectum unterbunden wurde. Am nächsten Tage wurden die Tiere dann getötet, der Inhalt des Verdauungstractes gesammelt, gewaschen, filtriert und das Filtrat auf seinen Giftgehalt geprüft. Es ergab sich, daß kein einziges der mit dieser Flüssigkeit behandelten Tiere an Tetanus erkrankte, daß also das Gift vollkommen aus dem Darminhalt der gefütterten Tiere verschwunden war.

Wäre nun bloß die mangelnde Resorptionsfähigkeit dieser Gifte als die Ursache ihrer Unwirksamkeit zu betrachten, so hätten sich dieselben natürlich unverändert in den Darmkontentes wiederfinden müssen. Da dies jedoch, wie gesagt, nicht der Fall war, so mußte also die erste der genannten Möglichkeiten mit Recht als unzutreffend ausgeschlossen werden, und es mußte also in irgendwelcher Form eine Entgiftung oder Zerstörung der Toxine stattgefunden haben, deren Mechanismus noch weiter zu studieren war.

Sind nun vielleicht die Darmbakterien an dieser Inaktivierung der eingeführten Gifte beteiligt? Carrière hat diese Frage in doppelter Weise zu beantworten gesucht: durch Versuche in vitro und in vivo.

Bringt man zunächst Tetanusgift oder Schlangengift im Reagensglas mit Kaninchenfaeces zusammen und überläßt das Gemisch durch 24 Stunden der Brüttemperatur, so zeigt sich das Tetanustoxin zwar merklich in seiner Wirksamkeit geschwächt, das Schlangengift hingegen ist vollkommen unverändert geblieben. In vitro scheinen somit die Darmbakterien nur sehr unbedeutenden Einfluß auf die Aktivität der Toxine zu nehmen. Aber auch die Tierversuche führten zu genau dem gleichen Ergebnis. Kaninchen wurden zu diesem Zwecke laparotomiert, eine Darmschlinge von 10—15 cm Länge abgebunden und in dieselbe eine entsprechende Toxinmenge eingespritzt. Nach 24 Stunden wurde dann der in der Schlinge zurückgebliebene Inhalt untersucht, wobei sich das Schlangengift wieder vollkommen unverändert vorfand, während das Tetanustoxin auch bei dieser Versuchsanordnung eine geringe Abschwächung erlitten hatte. Allerdings äußerte sich die letztere nur darin, daß die mit dem filtrierten Schlingeninhalt injizierten Tiere etwas später unter den typischen tetanischen Krampfanfällen zugrunde gingen als die Kontrolltiere, welche die entsprechenden Mengen des reinen Toxins erhalten hatten.

Da man somit nach diesen Experimenten weder der Tätigkeit der Mikroben noch der lebenden Darmschleimhaut eine wesentliche Rolle bei der Giftzerstörung im Verdauungstract zuschreiben kann, so weisen bereits diese Tatsachen mit gebieterischer Notwendigkeit auf die Fermente als die wahrscheinliche Ursache der besprochenen Entgiftungsvorgänge hin.

Durch eine letzte Reihe von Versuchen gelang es nun Carrière in der Tat, die Beweiskette zu schließen, indem er die genannten beiden

Gifte direkt mit Ptyalin, Pepsin, Trypsin und mit Galle zusammenbrachte, was übrigens zum Teil schon vor ihm von anderen Forschern, wie NENCKI, SIEBER, SCHOUMOW-SIMANOWSKY geschehen war.

Das Ergebnis dieser Experimente zeigt die nebenstehende kleine Tabelle, aus welcher hervorgeht, daß in der Tat den Verdauungsfermenten eine sehr beträchtliche giftzerstörende Kraft innewohnt, während sich die Galle erst bei Verwendung sehr großer Dosen wirksam erwies.

	Tetanusgift	Schlangengift
Ptyalin	Starke Schwächung	Starke Schwächung
Pepsin	Starke Schwächung	Fast vollkommene Zerstörung
Pankreatin	Zerstörung	Zerstörung
Galle	Geringe Schwächung	Geringe Schwächung
Darmbakterien	Geringe Schwächung	Fast unverändert

Die Hauptrolle bei der Entgiftung dieser beiden Substanzen scheint somit dem Trypsin, dem Eiweiß spaltenden Fermente des Pankreas, zuzukommen.

Von diesem Gesichtspunkte aus erscheint es gewiß interessant, daß sowohl das Botulismustoxin, das ja normalerweise vom Darmkanal aus zur Wirkung gelangt, als insbesondere das Rizin sich durch bedeutende Widerstandsfähigkeit diesen Fermenten gegenüber auszeichnet. Ist es doch JAKOBY vor nicht allzu langer Zeit gelungen, das Rizin durch anhaltende Trypsinverdauung so weit von den anhaftenden Eiweißkörpern des Rizinussamens zu trennen, daß dasselbe keine der üblichen Eiweißreaktionen mehr erkennen ließ. Es dürften somit nur jene Toxine oder toxinähnlichen Gifte imstande sein, vom Verdauungstract aus zu wirken, welche durch die in demselben enthaltenen Fermente keine Zerstörung und Entgiftung erfahren.

Literatur.

EHRLICH, Das Sauerstoffbedürfnis des Organismus, Berlin 1885.
EHRLICH, v. Leyden-Festschrift (1898, 1902).
OVERTON, Studien über die Narkose, Jena 1901.
MEYER, H., Arch. f. experm. Pathol., 1899—1901.
OVERTON, Jahrb. f. wissensch. Botanik, 1900.
DÖNITZ, Deutsche med. Wochenschr., 1897.
METSCHNIKOFF, Die Immunität bei Infektionskrankheiten, übersetzt v. MEYER, 1902.
WASSERMANN und TAKAKI, Berl. klin. Wochenschr., 1898.
SACHS, Hofmeisters Beiträge, Bd. II, 1902.
MEYER und RANSOM, Arch. f. experm. Pathol., 1903.
MORAX und MARIE, Annal. de l'institut. Pasteur, 1902 und 1903.
STRAUB, Pflügers Archiv, Bd. XCVIII, 1903.
GIBIER, Sem. médic., 1896.
VAN ERMENGEM, Kolle-Wassermanns Handbuch, 1903.
CARRIÈRE, Annal. de l'inst. Pasteur, 1899; Compt. rend. de la société de biol., 1899.
JAKOBY, Hofmeisters Beiträge, 1901.
NENCKI und SCHOUMOFF-SIMANOWSKI, Centralbl. f. Bakt., Bd. XXXII, 1898.

V. Inkubationsdauer. Virulenz.

Wir haben im vorhergehenden Abschnitte die Verteilung der Giftstoffe im Organismus und deren Gesetze in den Grundzügen kennen gelernt und gesehen, wie dieselben zum Teil auf dem Wege der Blut- und Lymphbahnen, zum Teil auf dem Wege der Nervenfasern zu den giftempfindlichen Organen gelangen, um daselbst entweder durch chemische oder durch physikalische Kräfte (Löslichkeitsverhältnisse und dergleichen) fixiert und aufgespeichert zu werden. Es geht aus dieser Darstellung mit Notwendigkeit hervor, daß zwischen der Einverleibung des Giftes, auf welche Weise dieselbe auch geschehen möge, und dem Momente, wo sich die ersten Wirkungen der Vergiftung zu offenbaren beginnen, eine gewisse Zeit vergehen muß, welche zum mindesten für den Transport des Giftes vom Orte der Applikation bis zum Orte der Wirkung in Anspruch genommen werden muß. Damit sind wir aber bei einem wichtigen Begriffe angelangt, bei dem Begriffe der Inkubationsdauer der Giftwirkungen, mit welchem wir uns nun etwas näher zu beschäftigen haben.

Es ist nach dem bereits Gesagten selbstverständlich, daß die Inkubationsdauer nicht unwesentlich durch die Örtlichkeit beeinflußt wird, an welcher das Gift in den Organismus gebracht wird. Gelangt dasselbe z. B. in den Magendarmkanal, so hat es zunächst die Schleimhaut mit ihren verschiedenen Gewebsbestandteilen zu passieren, ehe es in die Blut- und Lymphgefäße übertreten und von da aus den einzelnen Organen zugeführt werden kann. Die bis zum Eintreten der Wirkung verstrichene Zeit wird natürlich erheblich gekürzt, wenn das Gift sofort in die Blutbahn gebracht wird. Vorausgesetzt ist dabei nur, daß dasselbe direkt aus den Blut- und Lymphkapillaren an die giftempfindlichen Teile herantreten kann. Ist dies nicht der Fall, wie dies Meyer und Ransom z. B. für das Tetanusgift behaupten, und muß das Gift etwa erst durch die peripheren Nervenendigungen in den Nerven und von da längs der Achsenzylinder ins nervöse Zentralorgan fortgeleitet werden, dann kann natürlich auch die intravenöse Injektion die Inkubinationsdauer nicht wesentlich verkürzen. Dies läßt sich in der Tat beim Tetanus konstatieren. Dagegen tritt hier, wie Meyer und Ransom zeigen konnten, eine wesentliche Abkürzung der Inkubationsdauer ein, wenn das Gift direkt in den Nerven eingespritzt wird, und noch rascher treten die tetanischen Erscheinungen auf, wenn die Giftinjektion direkt in das Lumbalmark vorgenommen wird.

Da die Fortleitung des Giftes in den Achsenzylindern der Nerven, auch wenn man in denselben eine noch so lebhafte Protoplasmaströmung

mit MEYER und RANSOM annimmt, zweifellos unter viel ungünstigeren Bedingungen vor sich geht, als bei der Verbreitung auf dem Lymph- oder Blutwege, so erklärt sich hiernach wenigstens zum Teil die lange Inkubationsdauer, die man bei der Tetanusvergiftung etwa im Gegensatz zur Strychninvergiftung beobachtet.

Für die Katze beträgt z. B. die Zeit, die zwischen Giftapplikation und Beginn der Muskelstarre und des Reflextetanus liegt, auch bei subkutaner oder intravenöser Einverleibung der vielfach tödlichen Dosis nicht unter 28—30 Stunden. Begreiflicherweise ist hierbei auch die Länge der von dem Gifte zurückgelegten Wegstrecke mit von ausschlaggebender Bedeutung und hierin liegt nach MEYER und RANSOM auch der Grund, weshalb die Inkubationsdauer bei den Warmblütern im allgemeinen mit der Größe der Tiere zunimmt. Es geht diese Tatsache mit großer Evidenz aus einer von COURMONT und DOYON aufgestellten Tabelle hervor. Die Inkubationsdauer beträgt nämlich für die

Maus	8—12	Stunden
Meerschweinchen	13—18	„
Kaninchen	18—36	„
Katze	28—70	„
Hund	36—48	„
Mensch	4	Tage
Esel	4	„
Pferd	5	„

Abgesehen von der Länge des zu durchlaufenden Weges und von der Schnelligkeit des Transportmittels ist die Inkubationsdauer ferner bedingt durch die Menge des dem Organismus beigebrachten Giftes. Auch dies ist leicht zu verstehen; denen wir müssen wohl voraussetzen, daß die Giftwirkung erst dann beginnen kann, sich zu äußern, wenn die Konzentration des Giftes in den empfindlichen Organen einen gewissen minimalen Schwellenwert überschritten hat. Dieser Schwellenwert muß aber um so rascher erreicht werden, je größer die Konzentration des zirkulierenden Giftes ist.

Ein charakteristisches Beispiel für die Abhängigkeit der Inkubationsdauer von der Höhe der einverleibten Giftdosis liefert wieder das Tetanustoxin. Zur Erläuterung der beistehenden kleinen Tabelle sei vorausgeschickt, daß die Giftmengen, wie allgemein üblich, in tödlichen Dosen für 1 g Maus ausgedrückt sind und daß also etwa die Angabe 13 + Ms jene Toxinquantität repräsentiert, welche imstande ist, 13 g Mäusegewicht oder, was dasselbe ist, eine Maus von 13 g Körpergewicht zu töten.

	Giftdosis	Inkubationsdauer
Maus 1 . .	13 + Ms . . .	36 Stunden
„ 2 . .	100 + Ms . . .	24 „
„ 3 . .	333 + Ms . . .	20 „
„ 4 . .	1300 + Ms . . .	14 „
„ 5 . .	3600 + Ms . . .	12 „

Wie man sieht, nimmt die Inkubationsdauer mit steigender Giftmenge immer mehr ab, um schließlich nur noch den dritten Teil jenes Wertes zu betragen, den sie bei Einverleibung der einfach tödlichen Dosis von 13 + Ms besaß.

Da jedoch auch bei Verwendung größter Giftmengen die Schnelligkeit des Gifttransportes von der Länge des Weges und der Geschwin-

digkeit des betreffenden Säftestromes abhängig bleibt, so begreift sich, daß die Inkubationsdauer auch unter diesen möglichst günstigen Umständen niemals unter eine gewisse Grenze herabgehen kann, die sich allerdings da, wo das Gift direkt durch die Blutbahn befördert wird, oft nur nach Sekunden bemißt.

Hier ist es nun an der Zeit, auf einen prinzipiellen Unterschied zu sprechen zu kommen, der in dieser Beziehung zwischen den Giften bekannter chemischer Konstitution und den meisten eigentlichen Toxinen besteht. Bringt man nämlich eine Substanz der ersteren Kategorie in die Blutbahn oder gar direkt an den Ort ihrer Wirkung, läßt man also z. B. ein Tier Äther oder Chloroform einatmen oder injiziert man demselben intravenös oder intramedullar Strychnin, so treten die charakteristischen Vergiftungserscheinungen fast momentan auf; es macht also vollkommen den Eindruck, als ob von dem Momente an, wo die genügenden Giftmengen aufgenommen und in den empfindlichen Organen lokalisiert wurden, auch deren Wirkung sich zu äußern beginne*).

Ganz anders verhalten sich nun in dieser Richtung die Toxine. Hier treten auch dann, wenn das Gift direkt mit den empfindlichen Organen in Berührung gebracht wird, wenn also z. B. nach dem Vorgang von Meyer und Ransom Tetanusgift in das Lumbalmark von Katzen eingespritzt wird, die Krankheitserscheinungen erst nach Ablauf einer gewissen Inkubationsperiode hervor, die in diesem Falle etwa 3—5 Stunden dauert und während welcher die Tiere vollkommen gesund erscheinen. Da man kaum wird annehmen können, daß bei dieser direkten Applikationsweise großer Toxinmengen so lange Zeit erforderlich ist, bis sich die empfindlichen Gewebsbestandteile so weit mit Toxin beladen haben, daß der Schwellenwert überschritten ist, so wird man wohl folgern müssen, daß Giftwirkung und Giftbindung bei den Toxinen, im Gegensatz zu den meisten Giften bekannter chemischer Konstitution, zeitlich nicht zusammenfallen und daher wohl auch bis zu einem gewissen Grade unabhängig voneinander sind. Zwar muß natürlicherweise eine Speicherung des Giftes in den empfindlichen Organen unter allen Umständen eingetreten sein, wenn eine Wirkung, d. h. eine Erkrankung gewisser Zellterritorien erfolgen soll; es wird aber nicht unbedingt die letztere sich unmittelbar an die erstere anschließen müssen, und es sind Fälle denkbar, wo trotz erfolgter Giftbindung die Wirkung vollkommen ausbleibt.

Eine derartige Beobachtung hat nun Morgenroth bei seinen schönen Untersuchungen über den Tetanus der Frösche machen können. Courmont und Doyon hatten gefunden, daß Frösche, die unter gewöhnlichen Temperaturverhältnissen für Tetanus unempfänglich sind, diesem Gifte erliegen, wenn sie auf 30—32° erwärmt werden; die Inkubationsdauer beträgt unter diesen Umständen 2—3 Tage. Trotzdem tritt, wie Morgenroth zeigen konnte, auch bei niederen Temperaturen (8°) eine Bindung des Giftes im Körper der Frösche ein. Hält man nun die Tiere tagelang nach der Einverleibung des Giftes in der Kälte und setzt sie erst dann den höheren Temperaturen aus, so verhalten sich dieselben genau so, als ob sie erst jetzt geimpft worden wären, d. h. obwohl die Nervenzentren das Gift bereits seit langem aufgespei-

*) Es darf jedoch nicht verschwiegen werden, daß auch einige pflanzliche Gifte, wie Saponin und Colchizin, eine gewisse, oft mehrere Tage betragende Inkubationsdauer besitzen.



chert haben und mit demselben in kontinuierlicher Wechselwirkung sein müssen, zeigt das Eintreten der Vergiftungserscheinungen doch keine wesentliche Beschleunigung. Bringt man ferner Frösche, die nach der Giftinjektion einen Tag lang bei höherer Temperatur gehalten wurden, in den Eisschrank, so erkranken sie nicht; bringt man sie aber nach Tagen oder Wochen wieder in die Wärme zurück, so tritt Tetanus ein, und zwar nach einer entsprechend abgekürzten Inkubationsperiode, derart, daß die gesamte bis zum Ausbruch des Starrkrampfes in der Wärme zugebrachte Zeitdauer unverändert bleibt. Bindung des Giftes und Giftwirkung haben sich also in diesem speziellen Falle durch die Anwendung verschiedener Temperaturgrade augenscheinlich voneinander trennen lassen, und nicht nur der erstere Vorgang, die Aufspeicherung des Toxins, sondern auch der letztere, die Entfaltung der Wirkung des bereits gebundenen Giftes nimmt einen ganz bestimmten Zeitraum für sich in Anspruch. Wie wir noch sehen werden, bezieht EHRLICH diese beiden getrennten Funktionen auf zwei verschiedene Bestandteile, „Gruppen" des Toxins, deren eine die Bindung an das Zentralnervensystem vermittelt, während der anderen die eigentlich krankmachenden Eigenschaften innewohnen sollen. Nur die bindende Gruppe kommt in diesem Falle bei niederer Temperatur zur Wirkung, während die andere, die krankmachende, dabei inaktiv bleibt und erst bei höherer Temperatur in Aktion tritt. Die mannigfachen Gründe, die für diese EHRLICHsche Auffassung sprechen, werden wir noch im weiteren Verlaufe dieser Vorlesungen eingehend zu würdigen haben*).

Nur noch ein anderes Beispiel einer Giftwirkung mit besonders langer Inkubationsdauer sei gestattet, hier kurz anzuführen: Bekanntlich enthält das Diphtheriegift eine Komponente — EHRLICH bezeichnet sie als Toxon — welche die sog. postdiphtheritischen Lähmungen veranlaßt. Im Tierversuch, beim Meerschweinchen, treten nun diese Paresen, im Gegensatz zu der akut einsetzenden nekrotisierenden Wirkung des Toxins erst nach einer Latenzzeit von mehreren Wochen auf, also zu einer Zeit, wo die Toxinwirkung schon längst abgeklungen sein kann. Es kann wohl keinem Zweifel unterliegen, daß auch hier das Toxon längst von den giftempfindlichen Teilen gebunden worden sein muß, ehe seine Wirkungen manifest werden.

Zweifellos harren noch manche Fragen, die sich auf die Inkubationsdauer beziehen, ihrer Beantwortung. Aber wenn wir auch gegenwärtig noch nicht in der Lage sind, genau und mit Sicherheit in

*) Vom Standpunkt MEYERs und RANSOMs, welche, wie erwähnt, nur eine intraneurale Giftwanderung für das Tetanustoxin zugeben, wären übrigens die Versuche MORGENROTHs noch einer anderen Deutung fähig. Man wird nämlich wohl ohne weiteres annehmen dürfen, daß die supponierte Protoplasmaströmung der Achsenzylinder, welche das Gift mit sich führen soll, bei niederer Temperatur viel langsamer erfolgt, als bei höherer, und daß daher auch der Gifttransport unter diesen Umständen ein viel weniger energischer ist. Eine Beobachtung von MARIE würde mit dieser Annahme in bestem Einklange stehen: MARIE fand nämlich, daß auch Kältefrösche an Tetanus erkranken, wenn nur die Giftdosis genügend gesteigert wird, und daß dann die Inkubationsdauer bis zu 25 Tagen betragen kann. Die interkurrente Abkühlung der Frösche hätte demnach nur den Effekt, daß die Protoplasmaströmung wesentlich verlangsamt und damit auch die Giftwanderung sehr gehemmt würde; daß bei kleineren Dosen die Erkrankung der Tiere in der Kälte ganz ausbleibt, das Gift also — nach dieser Auffassung — die Zentren gar nicht erreichen würde, dürfte sich unschwer durch die Annahme erklären lassen, daß in dieser langen Zeitperiode, die zur Wanderung erforderlich wäre, der größte Anteil des Giftes zerstört oder eliminiert wird.

jedem Falle anzugeben, welche Quote derselben auf den Gifttransport, welche Quote auf die Bindung des Giftes und die Latenzzeit des gebundenen Giftes entfällt, und wenn vielleicht auch die MEYER-RANSOMschen Untersuchungen über die intraneurale Toxinwanderung geeignet sind, manche unserer Vorstellungen hierüber zu korrigieren, so kann doch eine Tatsache als sicherstehend und allgemein anerkannt gelten, und das ist der fundamentale Unterschied, der zwischen den meisten pflanzlichen Giften bekannter Konstitution und den Toxinen bezüglich ihrer Inkubationsdauer besteht. Nur den eigentlichen Toxinen — allerdings auch nicht allen — kommt eine Inkubationsdauer sensu strictiori, eine Latenzzeit des gebundenen Giftes zu. Höchstens gewisse Metallgifte und einige Saponinsubstanzen zeigen in dieser Beziehung eine gewisse Ähnlichkeit mit den Toxinen, welche aber vielleicht doch wohl mehr äußerlicher Natur sein dürfte.

Haben wir somit gesehen, daß das, was man bei der Giftwirkung unter dem Namen der Inkubationsdauer zusammenfaßt, keineswegs eine einheitliche Größe darstellt, sondern sich zum mindesten aus drei verschiedenen Zeitabschnitten zusammensetzt, die für den Transport des Giftes, dessen Bindung und Speicherung in den Geweben und endlich für die eigentliche Entfaltung der krankmachenden Wirkung in Anspruch genommen werden — wobei allerdings die letztere Komponente für die meisten pflanzlichen Gifte in Wegfall kommt — so finden wir eine noch weit größere Mannigfaltigkeit und Komplikation, wenn wir unsere Aufmerksamkeit der Inkubationsdauer bei den Infektionskrankheiten zuwenden.

Es ist dies leicht zu verstehen; denn neben den bereits erwähnten, für die Latenz der Giftwirkungen maßgebenden Faktoren treten hier noch eine Reihe weiterer bestimmender Umstände in Kraft, deren Betrachtung wir uns nun zuzuwenden haben.

Während nämlich bei den Experimenten mit den Toxinen und Alkaloiden die ganze zur Wirkung gelangende Giftmenge auf einmal in den Organismus eingeführt wird und so die Blutbahn gewissermaßen mit den schädlichen Stoffen überschwemmt wird, müssen im Falle der eingetretenen Infektion die Giftstoffe erst von den Mikroorganismen produziert resp. in Freiheit gesetzt werden, ein Vorgang, dessen Schnelligkeit natürlich durch eine Reihe weiterer Bedingungen bestimmt wird. Zunächst kommt hierbei die toxinbildende Kraft des betreffenden Bakterienstammes in Betracht, eine Eigenschaft, welche, wie so viele andere biologische Eigenschaften der Mikroorganismen, z. B. Farbstoffbildung, Gärfähigkeit, Gelatineverflüssigung usw., nicht unerheblichen Schwankungen unterliegen kann. Je schneller also und je intensiver die Toxinproduktion von seiten des bakteriellen Einzelindividuums vor sich gehen wird, desto eher wird jene Schwelle der Giftkonzentration überschritten werden, von welcher ab die lokalen oder allgemeinen Störungen der Zellfunktionen ihren Anfang nehmen. Andererseits ist natürlicherweise aber auch die Zahl der toxinliefernden Bakterien hierbei mit von ausschlaggebender Bedeutung. Da nun die Infektion bei den gewöhnlich und unter natürlichen Verhältnissen zu beobachtenden ansteckenden Krankheiten fast niemals mit großen Bakterienmengen geschieht, sondern immer nur mit vereinzelten Keimen, mögen dieselben etwa den Nahrungsstoffen in Form von Choleravibrionen anhaften oder als Tuberkelbazillen und Pneumokokken durch kleinste Wassertröpfchen transportiert werden, oder endlich als Eiterkokken oder Pestbazillen in feinste

Hautrisse und Wunden gelangen, so muß vor allem auch deren Vermehrungsgeschwindigkeit von größtem Einfluß auf die Inkubationsdauer sein, denn je mehr Mikroorganismen an der Vergiftung des befallenen Tieres mitzuarbeiten Gelegenheit haben, desto rascher wird dieselbe erfolgen. Auch diese Eigenschaft ist sowohl bei den verschiedenen Arten von Mikroorganismen als auch bei den verschiedenen Rassen und Stämmen derselben Art eine außerordentlich wechselnde, und es könnten z. B. zwischen dem Tetanusbazillus, der sich in der infizierten Hautwunde kaum merklich vermehrt, und den Erregern der hämorrhagischen Septikämien, welche den ganzen Organismus in kurzer Zeit durchwachsen und überschwemmen, alle möglichen Zwischenstufen der Vermehrungsgeschwindigkeit aufgefunden werden.

Die Notwendigkeit, daß eine Reihe von weniger toxischen Bakterienarten sich erst im Organismus einige Zeit lang vermehren müssen, ehe deutliche Krankheitserscheinungen auftreten, läßt nun einem weiteren einflußreichen Faktor freien Spielraum, und das ist die Fähigkeit des infizierten Tierleibes, seine bakterienfeindlichen bezw. entgiftenden Abwehrvorrichtungen in Tätigkeit zu setzen. Der Organismus kann somit den sich vermehrenden und Toxine produzierenden Mikroorganismen einen gewissen Widerstand entgegensetzen, dessen Stärke und Hartnäckigkeit ebenfalls von großem Einflusse auf die Inkubationsdauer sein muß. Endlich kommt noch hinzu die unter Umständen recht verschiedene Schnelligkeit, mit welcher der Organismus die Infektion durch die Bildung der betreffenden pathologischen Produkte beantwortet. Ein treffendes Beispiel hierfür liefert der Verlauf der Schutzpocken bei Erstimpflingen und bei Revakzinierten. Während nämlich bei den ersteren die am vierten Tage nach der Impfung aufgeschossene Papel sich vom fünften Tage ab in ein bläschenförmiges Gebilde umzuwandeln beginnt, das seine vollkommene Ausbildung zur Schutzpocke erst am Ende des siebenten Tages erfährt, zeigt sich bei Wiederimpflingen häufig ein überstürzter Verlauf des ganzen Prozesses derart, daß das Maximum der Entwickelung schon am fünften bis sechsten Tage erreicht wird und die Pusteln am siebenten Tage bereits in Rückbildung begriffen sind. Die Inkubationsdauer, die ja nach dem Ausbruch der Pusteln bemessen wird, hat somit bei den Revakzinierten eine wesentliche Abkürzung erfahren. — So erscheint uns denn die Inkubationsdauer als Funktion einer ganzen Reihe von teils miteinander zusammenhängenden, teils voneinander unabhängigen Größen, deren jede wieder innerhalb weiter Grenzen zu variieren vermag — kein Wunder daher, wenn dieselbe auch bei den verschiedenen Infektionskrankheiten selbst außerordentlich große Verschiedenheiten aufweist und bald, wie bei der Cholera, nach wenigen Stunden, bald, wie bei der Lepra, nach Jahren zählen kann.

Wir wollen in beistehender Tabelle die Inkubationszeiten einiger der wichtigsten akuten Infektionskrankheiten zusammenstellen:

Cholera asiatica:	Einige Stunden bis Tage	
Typhus abdomin.:	7—21 Tage	
Ruhr:	8—10 „	(?)
Diphtherie:	2—5 „	und länger
Keuchhusten:	10—12 „	
Masern:	9—11 „	
Scharlach:	4—7 „	

Pocken	10—14 Tage
Typhus recurrens:	5—8 „
Typhus exanthem.:	8—9 „
Gonorrhoe:	2—8 „
Syphilis:	21 „
Ulcus molle:	48 Stunden

Es mag übrigens bemerkt werden, daß, streng genommen, diese verschiedenen Inkubationszeiten nicht miteinander vergleichbar sind, da der Ausbruch der Krankheit nach sehr divergenten Kriterien — bei inneren Erkrankungen meist nach dem Auftreten von Allgemeinerscheinungen, d. h. von Symptomen der Giftresorption, bei äußeren Erkrankungen, wie Erysipel usw., nach dem Auftreten der ersten lokalen Reizerscheinungen — beurteilt wird. Es handelt sich in diesem Falle eben um den praktisch-klinischen und nicht um den meist viel schwerer festzustellenden pathologisch-anatomischen Begriff der Inkubationsdauer.

Wir haben im vorigen zwei Faktoren kennen gelernt, welche von entscheidendem Einfluß auf die Größe der Latenzperiode der Infektionskrankheiten sind: nämlich die Vermehrungsgeschwindigkeit und die Fähigkeit der betreffenden Erreger, Gifte zu produzieren. Diese beiden Eigenschaften der Mikroorganismen in ihrer Vereinigung*) bilden den Inhalt dessen, was man gewöhnlich unter dem Begriffe der Virulenz zusammenfaßt, und mit dieser werden wir uns im folgenden eingehender zu beschäftigen haben.

Die Virulenz oder Pathogenität der Mikroorganismen, d. i. ihre Fähigkeit, sich im Tierkörper zu vermehren und denselben durch ihre Stoffwechselprodukte krank zu machen, unterliegt, wie wir bereits hervorgehoben haben, ganz außerordentlichen Schwankungen und kann zwischen den Werten 0 und höchsten Virulenzgraden variieren. Wir wollen nun zunächst die Ursachen dieser Virulenzschwankungen etwas näher kennen zu lernen suchen und die Verfahren einer kurzen Betrachtung unterziehen, mittelst deren es gelingt, diese Eigenschaft der Mikroorganismen in beliebigem Sinne zu beeinflussen.

Dazu benötigen wir aber vor allen Dingen einen brauchbaren Maßstab für die Virulenz, da wir ja nur im Besitze eines solchen imstande sind, eine Veränderung der pathogenen Fähigkeiten einwandsfrei zu konstatieren, und es erhebt sich daher sofort die weitere Frage, welche meßbaren Größen wir denn zu diesem Zwecke verwerten wollen oder können. Natürlich sind hierzu nur solche Größen geeignet, von denen man annehmen kann, daß sie mit der Virulenz in gleichem Sinne variieren.

Da eröffnen sich uns denn zwei verschiedene Wege zur Virulenzbestimmung, deren jeder imstande ist, unter Umständen zum Ziele zu führen, ohne jedoch deshalb stets und bei allen Bakterienarten gangbar zu sein.

Das eine Verfahren — und zwar ist dies das am häufigsten angewendete — beruht auf der Überlegung, daß ein Bakterienstamm um

*) Die Fähigkeit, Gifte zu produzieren, ist für sich allein nicht ausreichend, um einen Mikroorganismus als „virulenten“ zu kennzeichnen. So ist z. B. der Erreger der Fleischvergiftungen, der Bac. botulinus, welcher sich im Tierkörper nicht zu vermehren vermag, nicht den virulenten, sondern den toxischen Bakterien zuzuzählen.



so virulenter sein muß, je geringer die Menge von Mikroorganismen ist, welche die Versuchstiere eben noch zu töten vermag, und sucht daher die minimale tödliche Dosis für die zu vergleichenden Kulturen zu ermitteln. Da die Art der Applikation bei derartigen Versuchen oft von ausschlaggebender Bedeutung ist, so muß dieselbe natürlicherweise stets in genau derselben Weise und genau an demselben Orte vorgenommen werden. Ebenso müssen durch Verwendung von Versuchstieren gleichen Gewichtes und möglichst gleicher Rasse die stets vorhandenen individuellen Differenzen in der Empfänglichkeit, welche das Versuchsresultat trüben könnten, möglichst reduziert werden. Die Bestimmung der Bakterienmenge geschieht entweder durch direkte Wägung des von einer frischen Agarkultur abgekratzten Belages und nachträgliche Verteilung desselben auf ein bekanntes Flüssigkeitsvolum oder, wenn es auf geringere Genauigkeit ankommt, durch Entnahme des Bakterienbelages mittelst einer kalibrierten, gewöhnlich 2 mg fassenden Normalöse. Eine Serie von Versuchstieren wird dann mit verschieden abgestuften Mengen der erhaltenen Aufschwemmung geimpft und abgewartet, welche von denselben zugrunde gehen, welche erkranken, um sich wieder zu erholen und welche von denselben scheinbar gesund bleiben. Die Virulenz wird dann in Milligrammen oder in Bruchteilen von Ösen angegeben, und es bedeutet also z. B. die Angabe, die Virulenz eines Cholerastammes gegenüber Meerschweinchen betrage $\frac{1}{10}$ Öse, nichts anderes, als daß die hierdurch gekennzeichnete Bakterienmenge eben imstande ist, ein Meerschweinchen bei intraperitonealer Injektion zu töten. Bemerkt sei bei dieser Gelegenheit, daß von manchen besonders virulenten Mikroorganismen, wie z. B. dem Milzbrandbazillus, Pestbazillus und anderen Septikämieerregern, schon wenige Einzelindividuen genügen können, um bei einer empfänglichen Tierspezies tödliche Infektion zu bewirken.

Die zweite Methode der Virulenzbestimmung, welche von viel beschränkterer Anwendbarkeit ist und auch kein so direktes zahlenmäßiges Resultat ergibt wie die eben besprochene, stützt sich auf den Einfluß, welchen die Virulenz der Mikroorganismen auf die Inkubationsdauer nimmt. Je größer nämlich die Virulenz, desto kürzer ist häufig die Inkubationszeit und desto rascher pflegt der Tod einzutreten. Wie groß hierbei die zeitlichen Differenzen sein können, geht daraus hervor, daß z. B. das höchst virulente „virus fixe“ der Tollwut bei Kaninchen eine Inkubationsdauer von 7 Tagen besitzt, während das von einem der Wut erlegenen Hunde gewonnene „Straßenvirus“ 12—21 Tage erfordert, bis die ersten Krankheitserscheinungen auftreten und noch weniger virulentes Material noch längere Zeit latent bleibt.

Nicht selten werden übrigens auch noch andere Kriterien als die genannten zur Schätzung der Virulenz mit herangezogen — so etwa bei den Tuberkelbazillen die Ausbreitung der durch dieselben gesetzten pathologisch-anatomischen Veränderungen und dergleichen mehr. — Wir haben hierauf bei Gelegenheit noch zurückzukommen.

Nachdem wir nun so die Methoden der Virulenzbestimmung wenigstens im Prinzip kennen gelernt haben, können wir uns wieder der früher aufgeworfenen Frage nach den Ursachen und Bedingungen der Virulenzschwankungen zuwenden. Da die pathogenen Mikroorganismen ohne Zweifel nicht von Anfang an die Fähigkeit besessen haben können, im Tierleibe zu wachsen und wohl ursprünglich an ein rein saprophytisches Leben gewöhnt waren, so kann es nicht fraglich sein, daß dieselben sich

erst im Laufe der Zeit an die besonderen Lebensbedingungen, die ihnen der tierische Organismus auferlegt, akklimatisiert haben werden und daß also ihre Fähigkeit, sich daselbst zu ernähren und zu vermehren, die sie von den nichtpathogenen Arten scheinbar prinzipiell unterscheidet, das Resultat eines mehr oder weniger rasch verlaufenden Anpassungsvorganges darstellt.

Werden nun derartige, durch die Kunst des Bakteriologen aus dem erkrankten Tierkörper isolierte Mikroorganismen wieder an die saprophytische Lebensweise gewöhnt, wozu natürlich nichts weiter erforderlich ist, als daß dieselben regelmäßig und durch längere Zeit auf unsere künstlichen Nährböden übertragen werden, dann ist es begreiflich, wenn die erworbenen Anpassungseinrichtungen derselben allmählich wieder verloren gehen und anderen, für die neue Lebensweise zweckentsprechenderen Einrichtungen Platz machen. Es ist dies eine Erfahrung, welche wohl jeder Bakteriologe schon gemacht hat und, oft zu seinem großen Leidwesen, immer wieder machen muß, daß nämlich selbst die virulentesten Bakterienstämme mit der Zeit im Laboratorium ihre pathogenen Eigenschaften vollkommen einbüßen. Obwohl nun aber zweifellos alle Arten von pathogenen Mikroorganismen diesem Gesetze unterworfen sind, macht sich die Abnahme der Virulenz doch bei den verschiedenen Spezies sehr verschieden schnell bemerkbar. Am resistentesten sind auch in dieser Beziehung die sporenbildenden Arten, wie der Milzbrandbazillus, während im Gegensatz hierzu zum Beispiel der Diphtheriebazillus oder der Rotzbazillus schon nach wenigen Generationen avirulent geworden sein kann.

Ist nun aber, wie gesagt, die Virulenz als ein Anpassungsphänomen der Mikroorganismen aufzufassen, welches durchaus nicht dahin tendiert, etwa bei den befallenen Tieren möglichst lebhafte Krankheitserscheinungen hervorzurufen, sondern welches nur den alleinigen Zweck hat, den Bakterien das Wachstum und die Vermehrung unter den veränderten Verhältnissen zu sichern, so muß es natürlich ebensogut möglich sein, avirulente Keime durch Züchtung im Tierleibe virulent zu machen, als es gelingt, die Virulenz durch Züchtung auf toten Substraten abzuschwächen und zu vernichten. Damit sind wir aber zu dem am häufigsten angewendeten und wirksamsten Verfahren der Virulenzsteigerung und Virulenzkonservierung gelangt, nämlich zu dem Verfahren der Tierpassagen. Dasselbe beruht auf folgendem Prinzip. Es werden von der betreffenden Bakterienart, deren Virulenz man zu erhöhen wünscht, möglichst große Mengen einer empfänglichen Tierspezies eingespritzt, so daß die Tiere sterben und entweder in allen Säften und Geweben oder wenigstens am Orte der Injektion reichlich Mikroorganismen enthalten. Mittels der üblichen Verfahren der Plattenkultur werden diese aus den Organen des verendeten Tieres isoliert und dann neuerdings einem Versuchstiere injiziert und so fort. Dabei beobachtet man, daß die Kulturmengen, die angewendet werden müssen, um die Tiere sicher zu töten, immer geringere werden, daß ferner auch die Inkubationsdauer immer mehr abnimmt, bis schließlich die Virulenz eine maximale geworden ist und auch durch weitere Tierpassagen nicht mehr gesteigert werden. Nach Pasteurs Bezeichnung spricht man dann von einem Virus fixe. Die Zahl der Tierpassagen, die erforderlich sind um diesen maximalen Virulenzzustand zu erreichen, ist natürlich je nach dem Ausgangszustand der verwendeten Kultur eine sehr verschiedene; ist übrigens der betreffende Bakterienstamm schon allzulange

an das saprophytische Wachstum gewöhnt und so avirulent geworden, daß auch die größten Bakterienmengen keine tödliche Erkrankung hervorzurufen vermögen, dann versagt auch dieses Verfahren und es gelingt überhaupt nicht mehr, demselben pathogene Eigenschaften zu verleihen. Aus diesem Grunde ist es erforderlich, im Laboratorium alle pathogenen Mikroorganismen von Zeit zu Zeit „durch den Tierkörper durch zu schicken", wie der Terminus technicus lautet, um die Virulenz derselben, wenn auch nicht auf maximaler Höhe, so doch auf einer Stufe zu erhalten, von welcher aus eine weitere Steigerung erforderlichenfalls leicht möglich ist.

Anstatt übrigens die injizierten Mikroorganismen nach jeder Tierpassage wieder aus den Körperflüssigkeiten und Geweben rein zu züchten, kann man in vielen Fällen direkt diese letzteren — besonders eignet sich hierzu das Peritonealexsudat von in die Bauchhöhle geimpften Tieren — weiter verimpfen; allerdings erhöht sich hierbei ganz wesentlich die Gefahr einer zufälligen Verunreinigung und ist daher in dieser Richtung besondere Aufmerksamkeit erforderlich.

Ein zweites Verfahren der Virulenzsteigerung, welches zuerst von Metschnikoff, Roux und Taurelli-Salimbeni angewendet wurde, beruht ebenfalls auf der zwangsweisen sukzessiven Anpassung der betreffenden Mikroorganismen an die Verhältnisse im Tierkörper; nur gestaltet sich in diesem Falle die Technik etwas anders. Die Bakterien werden nämlich hier nicht direkt den Versuchstieren einverleibt, sondern sie werden mit etwas Nährbouillon in kleine sterilisierte Säckchen aus dünnem Kollodium oder aus besonders präpariertem Schilfrohr eingebracht, welche exakt verschlossen und dann per laparotomiam in die Bauchhöhle eingeführt werden. Diese Säckchen haben den Vorteil, daß sie zwar die Diffusion der löslichen Stoffe, welche in den Gewebsflüssigkeiten und Exsudaten enthalten sind, nicht behindern, wohl aber zellige Elemente, wie Phagocyten, welche die eingeschlossenen Mikroorganismen schädigen könnten, am Durchtritt verhindern. Die Akklimatisation geht also hier unter günstigeren Bedingungen vor sich, als bei dem erstgenannten Verfahren, indem der Wechsel des Nährmediums kein so brüsker ist und gewisse Schädlichkeiten, die sonst auf die Bakterien einwirken können, ausgeschlossen erscheinen. Von Zeit zu Zeit — etwa alle 5—6 Tage — werden dann die Säckchen unter aseptischen Kautelen herauspräpariert, der Inhalt derselben auf seine Reinheit geprüft und dann eine Übertragung auf neue Tiere in genau der gleichen Weise vorgenommen. Besonders französische Forscher haben sich dieser Methode der Virulenzsteigerung in ausgedehntem Maße bedient und heben rühmend hervor, daß dieselbe aus den eben angeführten Gründen häufig noch da zum Ziele führe, wo alle anderen Methoden versagen.

Während nun die genannten beiden Verfahren eine Akklimatisation der Mikroorganismen dadurch zu erzwingen suchen, daß sie dieselben direkt in den tierischen Organismus einführen und den Einwirkungen der lebenden Gewebe und Zellen entweder unmittelbar oder wenigstens mittelbar — nämlich durch die von den letzteren produzierten diffusiblen Stoffe — unterworfen sein lassen, beabsichtigt eine dritte Methode, dasselbe Resultat in vitro und auf totem Nährsubstrat zu erzielen, indem sie die Zusammensetzung des Nährbodens möglichst der der Körperflüssigkeiten und Gewebe anzuähneln sucht oder gar in passender Weise sterilisierte tierische Flüssigkeiten direkt zur Kultur verwendet. Flüssiges oder erstarrtes Blutserum für sich allein oder

mit Bouillon resp. Agar-Agar gemischt, Agar mit Blut bestrichen, Eiereiweiß, koaguliertes pneumonisches Sputum, ferner eine Reihe von Nährböden, die mit Extrakten besonderer Organe hergestellt wurden, so mit Lunge, Leber, Milz, Gehirn usw., haben sich in dieser Richtung bei den verschiedenen pathogenen Mikroorganismen mehr oder minder bewährt und leisten jedenfalls, wenn auch nicht gerade immer zur Steigerung, so doch zur Konservierung der Virulenz recht gute Dienste. Besonderer Beliebtheit erfreut sich aus diesem Grunde das von Löffler angegebene Blutserumgemisch, bestehend aus 3—4 Teilen Serum und einem Teil leicht alkalischer Traubenzuckerbouillon (1 % Zucker), auf welchem speziell Diphtheriebazillen gut gedeihen und relativ lange ihre Virulenz erhalten.

Nun kann es keinem Zweifel unterliegen, daß die Bakterien im Organismus verschiedener Tierarten im allgemeinen ziemlich verschiedene Lebensbedingungen vorfinden. Denn nicht nur ist bei denselben die Zusammensetzung der Säfte und Gewebe niemals vollkommen identisch, sondern es sind auch die Abwehrvorrichtungen, über welche die verschiedenen Tierspezies einer Bakterienart gegenüber verfügen, sowohl ihrer Quantität als ihrer Qualität nach different, und es ist somit einleuchtend, daß ein Mikroorganismus, der sich dem parasitischen Leben in einer bestimmten Tierart angepaßt hat, hiermit noch nicht die Fähigkeit erworben zu haben braucht, auch in einer anderen Spezies zu wachsen und zu gedeihen. Mit anderen Worten: die Virulenzsteigerung, die wir durch unsere Tierpassagen erzielen, bezieht sich zunächst und in erster Linie nur auf die hierzu verwendete Tierspezies, und es ist a priori gar nicht vorauszusagen, wie sich der so veränderte Mikroorganismus anderen Tierarten gegenüber verhalten wird. Drei Fälle sind hier denkbar: entweder hat sich die Virulenz des betreffenden Bakteriums, die wir künstlich gesteigert haben, anderen Tierspezies gegenüber vollkommen unverändert erhalten oder sie hat zugenommen, oder endlich sie hat abgenommen. Alle drei Fälle sind tatsächlich beobachtet worden, und es sei erlaubt, für jeden ein illustrierendes Beispiel anzuführen: Schickt man die Erreger der Hühnercholera durch das Huhn hindurch, so steigert sich zwar dessen Virulenz für dieses Tier, bleibt aber nach Voges für das Meerschweinchen vollkommen unverändert: der erste der drei möglichen Fälle, vermutlich auch der häufigste. Im Gegensatz hierzu sollen nach Pasteur die Schweinrotlaufbazillen durch Taubenpassagen auch für das Schwein virulenter gemacht werden können, während nach Know und Petruschky Streptokokken ihrer Virulenz für das Kaninchen verlustig gehen sollen, wenn sie an den Mäusekörper akklimatisiert werden. In ähnlicher Weise hat Pasteur bei dem Virus der Hundswut eine Abschwächung beobachtet, wenn dasselbe auf Affen verimpft wurde; am bekanntesten aber ist die Ab-

*) Daß es bei manchen pathogenen Mikroorganismen bis jetzt noch nicht geglückt ist, dieselben an die saprophytische Lebensweise zu gewöhnen, d. h. sie auf toten Nährsubstrat zu züchten, ist kein sehr schwerwiegender Einwand gegen die oben dargelegten Anschauungen. Denn die meisten dieser „obligaten Parasiten" gehören, wie das Plasmodium malariae, der Klasse der Protozoën an, über deren biologische Verhältnisse bis jetzt, abgesehen von ihrem Entwicklungszyklus, recht wenig bekannt ist, und deren Kultur, auch wenn es sich um nicht parasitische Formen handelt, durchaus noch keine leichte und in jedem Falle lösbare Aufgabe darstellt.



schwächung, welche die menschlichen Pocken bei ihrer Übertragung auf das Kalb erleiden und welche ja die praktische Grundlage der Schutzpockenimpfung darstellt.

Diese Tatsachen sind nun von großer Bedeutung für unsere Auffassung von dem Wesen der Virulenz. Sie lehren uns, daß man kein Recht hat, von der Virulenz eines Mikroorganismus schlechtweg und ohne weitere Angabe zu reden, sondern daß man stets nur von seiner Virulenz für eine bestimmte Tierspezies sprechen darf. Daraus geht aber hervor, wie mißlich es ist, aus der im Tierversuche ermittelten Virulenz eines Mikroorganismus, wie man dies oft getan hat, auf seine pathogenen Fähigkeiten dem Menschen gegenüber irgendwelche Schlüsse zu ziehen und wie wenig ferner die früher so beliebte Einteilung der Mikroorganismen in virulente oder infektiöse und nichtinfektiöse Arten den Tatsachen Rechnung trug. Die Unzweckmäßigkeit dieser eben erwähnten Einteilung — vorausgesetzt nämlich, daß dieselbe mehr sein will als eine lediglich zu praktischen Zwecken vorgenommene grobe Rubrizierung — geht noch deutlicher aus der Tatsache hervor, daß eine ganze Reihe von gewöhnlich rein saprophytischen Mikroorganismen, wie Bac. pyocyaneus, proteus, prodigiosus, subtilis u. a. m., ab und zu auch im menschlichen und tierischen Organismus unter Verhältnissen angetroffen wurden, welche ihre pathogene Rolle außer Zweifel stellen mußten. Überdies ist es mehrfach gelungen, harmlosen Saprophyten — sog. obligaten Saprophyten, wie der Terminus lautete — durch Tierpassagen Virulenz zu verleihen, so dem Bac. megatherium und mesentericus vulgatus, und es dürfte wohl kaum zweifelhaft sein, daß man mit einiger Mühe und Geduld auch bei den meisten anderen „nichtpathogenen“ Mikroorganismen zum Ziele kommen könnte und daß jedenfalls prinzipielle Schwierigkeiten in dieser Richtung nicht bestehen. Es gibt eben keine unüberbrückbare Kluft zwischen den virulenten und nichtvirulenten Bakterien, sondern es existiert eine Fülle von Zwischenstufen der Virulenz, und jeder Mikroorganismus vermag sich auf dieser Stufenleiter unter geeigneten Verhältnissen fast beliebig weit aufwärts oder abwärts zu bewegen. Ein Unterschied zwischen den verschiedenen Mikroorganismen besteht nur in der Leichtigkeit, mit welcher sich dieselben der parasitischen Lebensweise anzupassen vermögen. Wie geringe Veränderungen des äußeren Milieus aber oft schon imstande sind, die Virulenz eines Bakteriums zu steigern, dafür mag ein interessantes Beispiel, das wir Dieudonné verdanken, Zeugnis ablegen. Der Milzbrandbazillus vermag unter gewöhnlichen Verhältnissen weder den Frosch noch die Taube zu infizieren, auch wenn er für gewisse Säugetiere sehr virulent ist. Nun weicht aber die Körpertemperatur sowohl der Amphibien als der Vögel nicht unerheblich von derjenigen der Säugetiere ab, indem sie bei den ersteren weit unter 37° gelegen ist, bei den letzteren etwas über 37, nämlich bei 41—42° C., beides Temperaturen, die sich von dem Wachstumsoptimum des Milzbrandbazillus recht weit entfernen und bei welchen derselbe schon recht schlecht zu gedeihen vermag. Es genügt jedoch nach Dieudonné, die Bazillen an die Temperatur von 10° bezw. 42° allmählich zu gewöhnen, um ihnen auch diesen beiden Tierspezies gegenüber Virulenz zu verleihen. Wie man sieht, liegen also hier die Verhältnisse der Akklimatisation ganz besonders einfach und durchsichtig.

Kehren wir nach dieser kleinen Abschweifung nunmehr wieder zu den Methoden der Virulenzveränderung zurück, so haben wir, was die

Steigerung derselben betrifft, mit dem oben Gesagten die vorhandenen Möglichkeiten so ziemlich erschöpft, und wir haben nur noch einige sehr gebräuchliche Abschwächungsverfahren in Kürze kennen zu lernen. Suchen die bisher besprochenen Methoden ihr Ziel durch Anpassung der Mikroorganismen an die parasitische oder saprophytische Lebensweise zu erreichen, so arbeiten die nun darzulegenden mit wesentlich anderen Mitteln. Im Prinzip handelt es sich bei diesen Verfahren der Virulenzabschwächung darum, die Bakterien unter ungünstige Lebensbedingungen zu bringen und den verschiedensten Schädlichkeiten auszusetzen, derart, daß dieselben zwar nicht abgetötet, aber doch in ihren höchsten vitalen Leistungen beeinträchtigt werden.

Eine Reihe derartiger Noxen, welchen die zu mitigierenden Mikroorganismen unterworfen werden, sind thermischer Natur. So war es TOUSSAINT gelungen, durch 10 Minuten langes Erhitzen von Milzbrandblut auf 55 ° den Anthraxbazillus wenigstens vorübergehend avirulent zu machen. Dauernder waren die Resultate, als PASTEUR, CHAMBERLAND und ROUX diesen Mikroorganismus wochenlang bei Temperaturen von 42—43 ° züchteten; von welchem bedeutenden Einfluß bei diesen hohen Temperaturen bereits Unterschiede von Zehntelgraden sein können, beweist die Tatsache, daß der vollkommene Virulenzverlust

bei der Temperatur von 42 ° nach 43 Tagen
„ „ „ „ 42,6 ° „ 24 „ und
„ „ „ „ 44 ° schon nach 9 Tagen

eingetreten war. — ARLOING, CORNEVIN und THOMAS erhielten durch verschieden lange dauernde Erhitzung von sporenhaltigem Rauschbrandmateriale auf 85—100 ° beliebige Stufengrade geringerer Virulenz, und auch beim Milzbrandbazillus hat man die Erfahrung gemacht, daß zur Abschwächung sporenhaltiger Bazillen höhere Temperaturgrade erforderlich sind als für sporenfreie. Offenbar sind eben die Sporen infolge der Resistenz ihrer Membran und wegen ihres geringen Wassergehaltes viel schwieriger durch äußere Agentien zu beeinflussen als die sukkulenteren Vegetationsformen.

Viel geringere Bedeutung als diese thermischen Prozeduren, welche als Mittel zur Herstellung mancher Vakzins, wie wir noch sehen werden, eine gewisse praktische Rolle gespielt haben und zum Teil auch heute noch spielen, besitzt eine Reihe anderer, ebenfalls physikalische Kräfte benutzender Abschwächungsverfahren; so die Erhöhung des Atmosphärendruckes auf das Drei- bis Sechsfache, entweder für sich allein oder in Kombination mit Erwärmung angewendet; die Einwirkung des elektrischen Stromes und des Lichtes. Allerdings ist gerade bei diesen letzteren beiden Verfahren ein wesentlicher Anteil der Wirkung chemischen (thermo-, radio- und elektrochemischen) Kräften zuzuschreiben, welche übrigens ja auch bei der Abschwächung durch bloße Temperaturerhöhung nicht vollkommen ausgeschlossen werden können. Dasselbe dürfte für die beim Pneumokokkus nachgewiesene Abschwächung durch Austrocknung gelten.

Diese Bemerkung leitet uns naturgemäß zu den eigentlichen chemischen Methoden hinüber, welche sich ihrer großen Wirksamkeit wegen einer ausgedehnten Verwendung erfreuen. Da das Prinzip dieser Verfahren, wie bereits auseinandergesetzt, eine innerhalb gewisser Grenzen beschränkt bleibende Schädigung der Mikroorganismen beabsichtigt, so

werden zur Abschwächung besonders solche Substanzen verwendet, welche dieselben in stärkeren Konzentrationen zu töten vermögen; also in erster Linie die altbekannten Antiseptika: Karbolsäure, Chlor, Jodtrichlorid, auch Kaliumbichromat usw. Natürlich müssen die den Nährlösungen zuzusetzenden Mengen dieser Stoffe derartig vorsichtig dosiert sein, daß das Wachstum der Bakterien keine allzu starke Hemmung erfährt. Auch starke Azidität oder Alkaleszenz des Nährbodens, mag dieselbe nun von vornherein absichtlich erzeugt worden sein oder sich erst im Verlauf der Entwicklung der Bakterien durch Zuckervergärung und Eiweißspaltung von selbst eingestellt haben, kann leicht zu einer Verminderung der Virulenz führen, und dieselbe Wirkung können andere Stoffwechselprodukte der Bakterien besitzen, die sich in älteren Kulturen anhäufen. Doch scheint gerade die durch diese letzteren Substanzen hervorgerufene Abschwächung recht flüchtiger Natur zu sein und bei Überimpfung auf neue Nährböden rasch zu verschwinden.

Nur eine Art chemischer Einwirkung, die zur Virulenzverminderung führen kann, möge hier noch kurz erwähnt werden, teils ihres historischen Interesses wegen, teils deshalb, weil dieselbe doch wohl eine etwas andere Beurteilung verdient, als die bis jetzt genannten chemischen Verfahren: wir meinen die Abschwächung durch reichliche Sauerstoffzufuhr, wie sie Pasteur zuerst bei den Bazillen der Hühnercholera und des Schweinerotlaufes beobachtet hat. Man wird sich schwer vorstellen können, daß die Anwesenheit der mäßigen Sauerstoffmengen, welche durch die ausgiebige Lüftung der Kulturgefäße eingeführt werden, auf diese ohnedies aëroben Mikroorganismen ähnlich wirken solle, wie die Gegenwart eines Desinfiziens. Viel näher liegt es, sich die Abschwächung in diesem Falle durch den Verlust einer Anpassungsvorrichtung zu erklären, welche den Bazillen ermöglicht, im tierischen Organismus zu wachsen, und zwar führt hierzu die folgende Überlegung. Wie wir durch Ehrlichs Untersuchungen, die in seinem Buche über das Sauerstoffbedürfnis des Organismus niedergelegt sind, wissen, ist weder im Blute noch in den Geweben freier Sauerstoff zugegen; im ersteren ist er bekanntlich in wenn auch lockerer chemischer Bedingung an das Hämoglobin gekettet; die Gewebe hingegen besitzen sogar ein mehr oder minder stark ausgeprägtes Reduktionsvermögen, das in manchen Organen sogar recht beträchtliche Grade annimmt. Es müssen somit pathogene Mikroorganismen, die im Blut und in den Geweben gedeihen, die Fähigkeit besitzen, auch ohne Sauerstoff oder wenigstens mit einem Minimum von freiem Sauerstoff auszukommen. Daß sie diese Fähigkeit und damit eine Vorbedingung für ihr parasitisches Wachstum verlieren können, wenn sie an reichliche Sauerstoffmengen gewöhnt werden, ist einleuchtend, und somit wäre eine wie mir scheint nicht unplausible Erklärung für die Pasteursche Beobachtung gegeben, welche allerdings noch der experimentellen Bestätigung bedürfte.

Zum Schlusse unserer Betrachtungen über die Virulenz sei nur noch in Kürze auf eine Fehlerquelle aufmerksam gemacht, welche sich leicht bei den Abschwächungsversuchen einschleichen kann und deren Übersehen in der Tat auch die Unbrauchbarkeit mancher diesbezüglicher Angaben verschuldet hat. Geht nämlich unter dem Einflusse der Prozeduren, welche die Abschwächung bewirken sollen und welche ja, wie erwähnt, vielfach eine Schädigung der Bakterien bedingen, ein beträchtlicher Teil der letzteren zugrunde, so wird es den Anschein erwecken

können, als hätte die betreffende Kultur an Virulenz eingebüßt, während tatsächlich die Ursache der abgeschwächten Wirkung nur in der geringeren Anzahl lebender Individuen gelegen ist, die dem Versuchstiere einverleibt wurden. Auch kann durch das Abschwächungsverfahren eine Zerstörung von fertig gebildeten Giften, die sich in der betreffenden Kultur vorfinden, bewirkt werden, und somit im Tierversuche ein schwächerer Effekt zutage treten, ohne daß deshalb eine wirkliche Abschwächung der Virulenz stattgefunden hätte. So hat z. B. Jodtrichlorid eine zweifellos giftabschwächende Wirkung gegenüber dem Diphtherie- und Tetanustoxin.

Vor beiden Täuschungen kann man sich aber in sehr einfacher Weise dadurch bewahren, daß man nicht sofort mit derselben Kultur experimentiert, welche den schädigenden Agentien direkt ausgesetzt wurde, sondern daß man von dieser auf einen neuen Nährboden abimpft und so zur Virulenzprüfung erst die zweite Bakteriengeneration heranzieht. Dann ist natürlich ein solcher Irrtum vollkommen ausgeschlossen und eine Verminderung der pathogenen Wirkung direkt für eine Abnahme der Virulenz beweisend.

Literatur.

Meyer und Ransom, Arch. f. experim. Path., 1903.
Courmont und Doyon, Compt. rend. de la soc. de biolog. 1893, 1898. Le Tétanos, Paris 1899.
Morgenroth, Arch. internat. de Pharmacodyn., 1900.
Marie, Annales de l'inst. Pasteur, 1897.
Metchnikoff, Roux und Taurelli-Salimbeni, Annal. de l'inst. Pasteur, 1896.
Pasteur, Compt. rend. de l'acad., 1882.
Voges, Zeitschr. f. Hyg., Bd. XXXIII, 1896.
Dieudonné, Arb. aus dem Kaiserl Ges.-A., 1894.
Toussaint, Séance de l'acad. de méd. de Paris 1880, 3 août.
Arloing, Cornevin und Thomas, Le charbon symptomat., 1887.
Pasteur, Chamberland und Roux, Compt. rend., t. 92.
Pasteur, Compt. rend. de l'acad., t. 90.

VI. Verhalten der Mikroorganismen im infizierten Tierkörper.

Wir haben in einer der vorhergehenden Vorlesungen die Grundprinzipien kennen zu lernen gesucht, welche die Lokalisation und die Verteilung der von den Mikroorganismen produzierten Giftstoffe im tierischen Körper beherrschen. Es bleibt uns nun noch übrig, auch die Verteilung und Lokalisation der Mikroorganismen selbst in den Organen und Geweben näher zu studieren und ihre weiteren Schicksale daselbst zu verfolgen.

Wir haben gesehen, daß es zwei Gruppen pathogener Mikroorganismen gibt, deren eine von allen möglichen Punkten der Körperoberfläche aus in die Gewebe einzudringen und Infektionen hervorzurufen vermag, während die andere Gruppe einer ganz bestimmten Infektionspforte bedarf, um pathogen wirken zu können. Ein Beispiel für die erste Kategorie bilden die pathogenen Kokken oder der Pestbazillus, während der Vibrio der Cholera asiatica, der Typhusbazillus, der Dysenteriebazillus als Repräsentanten der zweiten Gruppe von Mikroorganismen betrachtet werden können, indem sie nur auf der Darmschleimhaut die günstigen Bedingungen für ihre erste Ansiedelung vorfinden. Zwischen diesen beiden Extremen gibt es dann noch Arten, die, wie der Gonokokkus oder der Diphtheriebazillus, zwar eine bestimmte Schleimhaut bevorzugen, aber doch auch von anderen Schleimhäuten aus in die Gewebe eindringen können, auf der Haut oder auf Wunden hingegen ohne Wirkung bleiben.

Wir sehen also, daß bereits in den Eingangspforten, welche verschiedenen Mikroorganismen offen stehen, ein gewisses Auswahlvermögen derselben zum Ausdruck kommt, und wir müssen uns daher fragen, wodurch dasselbe eigentlich bedingt wird.

Stellen wir nun zwei der extremsten Vertreter der erwähnten beiden Gruppen einander gegenüber, etwa den Pestbazillus auf der einen, den Choleravibrio auf der anderen Seite, und vergleichen wir ihr Verhalten im menschlichen Organismus miteinander, so springt uns sofort ein ganz charakteristischer Unterschied in die Augen. Der Pestbazillus ist ein typischer Septicämieerreger, der aufs trefflichste in allen Geweben und Körperflüssigkeiten gedeiht und sich speziell auch im Blut reichlich zu vermehren vermag. Dagegen hat man den Choleravibrio niemals bei der menschlichen Cholera in dem Blute oder in den Geweben vorgefunden, obwohl angesichts der ausgedehnten Epitheldesquamationen und oberflächlichen Nekrosen, die sich im Darm bei dieser Erkrankung finden, reichlich Gelegenheit für eine Resorption lebender Keime und einen Transport derselben in die Organe geboten wäre. Da überdies auch im Tierversuche nur dann eine Überschwemmung der

Blutbahn mit den Vibrionen stattfindet, wenn dieselben in sehr bedeutender Menge in den Peritonealsack eingespritzt werden, während sich bei Verwendung kleinerer Mengen eine Verbreitung über denselben hinaus nicht nachweisen läßt, so muß man also annehmen, daß der Choleravibrio für das Wachstum im Blut und in Geweben offenbar sehr wenig geeignet sein dürfte und daß ihm daher alle jene Pforten, welche aus der Außenwelt direkt in die Gewebe führen, wie feinste Hautverletzungen, Rhagaden, Wunden u. dgl. verschlossen sein müssen. Hingegen ist es ganz verständlich, wie ein in den Säften und Geweben leicht fortkommender Mikroorganismus von der Art des Pestbazillus jede derartige minimalste Kontinuitätstrennung als Infektionspforte benutzen kann, ohne an irgend eine besondere Lokalität gebunden zu sein.

Lassen sich also manche Eigenheiten der primären Lokalisation pathogener Keime zweifellos bereits durch ihre mehr oder weniger stark ausgeprägte Fähigkeit erklären, im Blut und in den tiefer gelegenen Geweben zu gedeihen, so wird hierdurch doch nur ein Teil dieser Phänomene dem Verständnis näher gerückt. Warum z. B. ein Schleimhautparasit, wie der Vibrio der Cholera asiatica, nur auf der Darmschleimhaut, nicht aber auf der des Mundes, Oesophagus, Magens, des Genitaltractes usw. zur Ansiedelung gelangt, wird hierdurch nicht verständlicher, und es müssen also noch weitere Umstände von wesentlichem Einfluß auf die primäre Invasionsstelle der Mikroben sein.

Zweifellos wird die Beschaffenheit des betreffenden Deckepithels — ob Platten- oder Zylinderepithel — eine gewisse Rolle spielen; auch die Art und besonders die chemische Reaktion der betreffenden Schleimhautsekrete dürfte von großer Bedeutung sein. Nimmt man doch an, daß die saure Reaktion des Mageninhaltes eine Entwicklung des gerade gegen Säuren sehr empfindlichen Choleravibrio daselbst unmöglich macht. Dazu kommt die gleichzeitige Anwesenheit anderer rein saprophytischer Keime auf der Schleimhautoberfläche, welche eine stärkere Vermehrung gewisser pathogener Arten unterdrücken, ja dieselben sogar durch ihre eigenen Stoffwechselprodukte abtöten können.

Abgesehen von diesen und anderen ähnlichen Momenten kommt schließlich aber noch in Betracht, daß auch die spezifische Giftempfindlichkeit der betreffenden Schleimhäute eine Rolle bei der primären Lokalisation der Mikroben zu spielen imstande sein dürfte. Es ist nämlich eine bekannte und vielfach beobachtete Tatsache, daß gequetschte, verätzte oder in irgend einer anderen Weise geschädigte Gewebe einen besonders günstigen Boden für die Entwicklung pathogener Keime darstellen. So wissen wir z. B., daß der Tetanusbazillus, der sich bei der Einimpfung in gesundes Gewebe absolut nicht zu vermehren vermag, hierzu die erforderlichen Bedingungen vorfindet, wenn vorher stärkere mechanische Läsionen der Impfstelle, Quetschungen der Weichteile, Frakturen der Knochen usw. erzeugt wurden. Es ist nun ganz gut denkbar und durchaus nicht unwahrscheinlich, daß manche Mikroorganismen nur auf jenen Schleimhäuten festen Fuß zu fassen vermögen, welche durch eine besondere Empfindlichkeit ihren giftigen Produkten gegenüber ausgezeichnet sind und durch dieselben eine sozusagen *präparatorische Schädigung* erfahren, die sie erst für die Bakterienansiedelung geeignet macht. Wenn wir bedenken, daß z. B. nach Versuchen von Kraus und Grosz u. a. die keimfreien Filtrate von Gonokokkenkulturen auf der menschlichen Urethralschleimhaut eine schleimig-eitrige Entzündung hervorrufen, die allerdings nur kurze Zeit andauert und

bereits nach 24—36 Stunden wieder verschwunden ist, so können wir uns wohl vorstellen, daß derartige reizende und schädigende Wirkungen von Bakterienprodukten an gewissen, besonders empfindlichen Stellen eine Prädisposition für die Bakterieninvasion schaffen können, während andere Schleimhäute, die von den Giftstoffen weniger zu leiden haben, also giftfest sind, dadurch auch vor dem Eindringen der lebenden Krankheitserreger geschützt bleiben würden.

Derartige präparatorische Schädigungen der Gewebe spielen auch sonst bei dem Zustandekommen von Infektionen eine hervorragende Rolle. Häufig sind dieselben durch die Einwirkung anderer pathogener Arten bedingt, welche den Boden für die Sekundärinfektion, wie man sich ausdrückt, vorbereiten, oder aber die Infektion kommt von vornherein durch das Zusammenwirken mehrerer Spezies zustande, deren giftige Stoffwechselprodukte in ihrem Vereine jene Gewebsläsionen erzeugen, die für ihr Gedeihen und ihre Vermehrung erforderlich sind: in diesem Falle spricht man dann von einer Mischinfektion.

Eins der bekanntesten und häufigsten Beispiele für eine Sekundärinfektion ist, wie Sie wissen, das Hinzutreten von Streptokokkenprozessen zu rein tuberkulösen Erkrankungen der Lunge, ein Vorkommnis, das sich bekanntlich durch die Ausprägung eines ganz charakteristischen Fiebertypus klinisch zu dokumentieren pflegt. Bezüglich der Mischinfektion sei wieder an das Beispiel des Tetanusbazillus erinnert, der ja unter den natürlichen Verhältnissen meist gleichzeitig mit Eitererregern in die Gewebe gelangt, die ihm dann durch ihre Tätigkeit jene Bedingungen zum Wachstum und zur Vermehrung schaffen, welche er, wie erwähnt, in den normalen Geweben nicht zu finden vermag.

Rechnen wir endlich noch dazu, daß die verschiedenen Körperstellen, die als Eingangspforte dienen können, über sehr verschiedene Schutzvorrichtungen verfügen, die natürlich ebenfalls von großem Einfluß auf den Ort der primären Bakterienansiedelung sein müssen, so erkennen wir, daß dieses Problem ein außerordentlich kompliziertes ist und durch eine große Anzahl von Faktoren bestimmt wird, die wir wohl nur zum kleinsten Teil kennen dürften, jedenfalls aber in ihrer relativen Tragweite heute noch nicht zu überschauen vermögen.

Die lokal zur Ansiedelung gelangten Mikroorganismen können nun entweder an den Ort derselben gebunden bleiben oder aber sich über denselben hinaus verbreiten und im Tierkörper weiter wuchern.

Diese Ausbreitung der Infektion zeigt sich — abgesehen von der spezifischen Eigenart der betreffenden Krankheitserreger und vom Orte der Primäraffekts — in hohem Maße abhängig von der Menge der einverleibten Keime. Watson Cheyne, der diese Frage zahlenmäßig zu studieren unternahm, hat gefunden, daß 10000—300000 Hühnercholerabazillen eines bestimmten Stammes, beim Kaninchen subkutan injiziert, nur eine lokale Affektion hervorzurufen vermochten, während größere Mengen von 300000 Keimen und darüber stets zur Allgemeininfektion führten. Ein anderes, sehr instruktives Beispiel über den Einfluß der eingeführten Bakterienmengen auf ihre Ausbreitung im Organismus haben Kruse und Pansini beigebracht, welche mit einem sehr wenig virulenten Pneumokokkenstamm arbeiteten. In sehr kleinen Dosen subkutan injiziert, machte derselbe Kaninchen überhaupt nicht krank; die Bakterien kamen offenbar in diesem Falle gar nicht zur Entwicklung. Etwas größere Dosen riefen eine immerhin sehr begrenzt bleibende Bakterienwucherung und in ihrem Gefolge eine schwache Entzündung

hervor, deren Produkte jedoch bald, ohne Spuren zu hinterlassen, resorbiert wurden. Mittlere Dosen erzeugten ein starkes Exsudat mit reichlicher Vermehrung der Pneumokokken, das in Abszedierung überging, große Dosen endlich töteten das Versuchstier unter den Erscheinungen der Septikämie. Begreiflicherweise tritt dieser Einfluß der einverleibten Bakterienmenge besonders bei Mikroorganismen hervor, welche durch eine geringere Infektiosität gekennzeichnet sind, während die stärksten Infektionserreger aus der Klasse der septikämischen Bakterien, wie bereits erwähnt, oft schon in wenigen Einzelindividuen tödliche Allgemeinerkrankung mit schrankenloser Vermehrung und Ausbreitung der Keime im Organismus hervorrufen können. Doch kommt auch bei diesen so energisch wirkenden Arten der Einfluß der Bakterienmenge oft noch deutlich in der Schnelligkeit des ganzen Krankheitsverlaufes deutlich zum Ausdruck.

Damit sind wir aber bei der Würdigung der wichtigen Rolle angelangt, welche dem Virulenzgrad der pathogenen Spezies bei ihrer Ausbreitung im Organismus zukommt. Bereits anläßlich der Erörterung der Frage, wie man die Virulenz eines Krankheitserregers bestimmen kann, haben wir andeutungsweise darauf hingewiesen, daß unter anderem auch die Ausdehnung der durch ihn gesetzten Veränderungen ein Maß für dieselbe abgeben kann. Kruse unterscheidet hiernach etwa folgende Virulenzstufen:

1. Kleine Bakterienmengen erzeugen bereits Septikämie. Ein Beispiel hierfür liefert, wie schon erwähnt, der Milzbrand- oder der Pestbazillus.
5. Kleine Mengen erzeugen Lokalisationen mit Metastasen, größere Septikämie (Rotz bei Feldmäusen).
3. Kleine Mengen erzeugen einen Lokalaffekt, mittlere daneben Metastasen, größere Septikämie. Hierher gehört das bereits zitierte Beispiel der Pneumokokken- und Streptokokkeninfektion beim Kaninchen.
4. Kleine Mengen sind nicht wachstumsfähig, mittlere und große bewirken Lokalisationen und Metastasen.
5. Auch große Mengen entwickeln sich nur lokal.
6. Auch die größten Bakterienmengen sind nicht wachstumsfähig. Reine Saprophyten.

Bei den großen Schwankungen, welchen, wie ausführlich dargelegt wurde, die Virulenz pathogener Keime unterliegt, ist es klar, daß die Stufe, die irgend eine Art auf dieser Virulenzskala einnimmt, nichts Festes und Unwandelbares darstellt, sondern ebenfalls nach den äußeren Schicksalen der betreffenden Kultur sich ändert. Dementsprechend gibt es auch alle möglichen Übergänge zwischen den von Kruse aufgestellten Virulenzstufen und alle möglichen Grade der Bakterienvermehrung und Ausbreitung im infizierten Organismus.

Es ist nun vielleicht nicht überflüssig, zu erwähnen, daß auch in anderer Beziehung die Abgrenzung dieser verschiedenen Virulenzstufen voneinander keine absolut scharfe ist. Auch bei streng lokalisiert bleibenden Affektionen kommt es nämlich sehr häufig zur Verschleppung einzelner Keime in das Blut und in andere Organe, wo sie, bei Anwendung geeigneter Züchtungsmethoden, lebend angetroffen werden können. Selbst bei einer Affektion, bei welcher stets nur eine so geringe Keimvermehrung angetroffen wird, wie beim Tetanus, hat man im Blut und in der Milz die typischen Tetanusbazillen mit aller Sicherheit nachweisen können, und Zumpe hat das Herz einer an Tetanus verstorbenen Maus

in toto in Nährbouillon gebracht und daraus die Erreger nach viertägiger Anreicherung isolieren können. Ebenso finden sich bei der lokalen Diphtherie die Bazillen, wenn auch stets nur spärlich, in den Lymphdrüsen, im Blut und in den parenchymatösen Organen vor.

Demnach dürfte also wohl der Übergang vereinzelter Keime vom Orte der primären Ansiedlung aus in die Saft- und Blutbahnen ein sehr häufiges, wenn nicht geradezu regelmäßiges Vorkommnis darstellen. Wenn nun gleichwohl nur in einem kleinen Teil dieser Fälle die in die Gewebe verschleppten Keime daselbst festen Fuß fassen, sich vermehren und zur Bildung von Metastasen Veranlassung geben, so sehen wir uns hier ganz ähnlichen Problemen gegenüber, wie sie uns bei Besprechung der Eintrittspforten der Mikroorganismen entgegengetreten waren, und es dürften daher an dieser Stelle analoge Betrachtungen anzustellen sein.

Daß in der Tat manche Organe ganz hervorragend dazu disponiert erscheinen, im Blute zirkulierenden Krankheitserregern bestimmter Art eine Stätte der Zuflucht und Ansiedlung darzubieten, dafür gibt es eine große Zahl sehr interessanter Beispiele. Wir haben bereits einmal die Versuche von THOMAS, KOLLE und ISSAEFF zitiert, nach welchen junge Kaninchen, denen virulente Choleravibrionen in die Ohrvene eingespritzt worden waren, in einigen Tagen unter Darmveränderungen zugrunde gingen, die den am menschlichen Choleradarm beobachteten nicht unähnlich waren. Dabei fanden sich die Vibrionen massenhaft in den Kontentis und in der Darmschleimhaut, während Blut und Gewebe bei passend gewählter Dosis der eingespritzten Kultur ganz steril gefunden werden konnte. Es stellte also in diesem Falle die Darmschleimhaut den Locus minimae resistentiae dar.

Impft man das Virus der Lungenseuche, einer beim Rind vorkommenden epidemisch auftretenden Erkrankung, jungen Rindern unter die Haut ein, so tritt eine entzündliche Affektion nur auf den Serosen auf: die Synovialmembran der Gelenke und Sehnen sind geschwollen und schmerzhaft, so daß bei den Tieren ein Krankheitsbild zustande kommt, das einem generalisierten Gelenkrheumatismus ähnelt. Manchmal finden sich sogar die Wirbelgelenke von der Entzündung ergriffen. Die serösen Höhlen sind mit trüber Flüssigkeit erfüllt, deren Wände mit Pseudomembranen bedeckt — alle übrigen Organe bleiben normal.

Nicht selten zeigen bestimmte Rassen von pathogenen Mikroorganismen eine besondere Vorliebe für gewisse Organe, während andere dieser Eigenschaft entbehren. So haben BEZANÇON und GRIFFON einen Staphylokokkenstamm isoliert, der im Tierversuche fast konstant Gelenkaffektionen hervorrief. Ebenso sollen nach Angabe dieser beiden Forscher mäßig virulente Pneumokokken gern die Gelenke befallen.

Sind wir bei dem Erklärungsversuche derartiger auswählender Lokalisationen fast gänzlich auf Vermutungen und Hypothesen angewiesen, so gibt es doch andere Fälle, bei denen die Verhältnisse bei weitem durchsichtiger sind und einen deutlichen Zusammenhang zwischen gewissen physiologischen oder pathologischen Zuständen mancher Organe und ihrer Prädisposition für die Bakterienansiedlung erkennen lassen. Bekanntlich sind jugendliche Individuen sowohl beim Menschen wie beim Tier ganz besonders für Osteomyelitiden disponiert, da sich in der Zeit des Knochenwachstums die Gegend der Epiphysenlinien im Zustand einer Hyperämie befinden, die man sogar als eine „physiologische Entzündung“ angesprochen hat. Dementsprechend kann man auch bei

jungen Kaninchen durch intravenöse Injektion mäßig virulenter Staphylokokken Lokalisationen in der Nähe der Epiphysenknorpel hervorrufen. Noch leichter gelingt eine derartige experimentelle Erzeugung lokaler Bakterienansiedelungen durch Herstellung eines künstlichen Locus minoris resistentiae. Wenn man auf die Gelenke tuberkulöser Tiere Traumata einwirken läßt, so gelingt es zuweilen, einen echten Tumor albus zu erzeugen; bekannt sind ferner die mannigfach modifizierten Versuche, durch Verletzungen der Herzklappen Endokarditiden mit lokalisierter Wucherung der intravenös eingespritzten Bakterien hervorzurufen, und ähnliche Experimente sind in großer Zahl angestellt worden.

Erwähnen wir noch, daß es manche Krankheitserreger gibt, die sich niemals lokalisieren, sondern stets nur im Blute auftreten, wie die Recurrensspirille, und daß nicht selten auch solche Mikroorganismen, welche wohl imstande wären, sich an irgend einer Stelle des Körpers anzusiedeln, im Zustande hoher Virulenz, ohne an der Eingangspforte stärkere Reaktion hervorzurufen und sich an dieser Stelle zu vermehren, sofort in die Blut- und Lymphbahnen übertreten und so eine — wie man sich ausdrückt — kryptogenetische Septikämie erzeugen, so erkennen wir, wie außerordentlich mannigfaltig die Bilder sind, die durch die verschiedenen Grade der Vermehrung und Ausbreitung der pathogenen Keime im Tierkörper zustande kommen.

Nun stellt aber die mehr oder weniger ausgiebige Vermehrung, welche die pathogenen Keime im Blut und in den Geweben erfahren, nur die eine, und zwar die Lichtseite ihres Schicksals im infizierten Organismus dar. Hand in Hand mit dieser oft schrankenlosen Vermehrung geht jedoch stets gleichzeitig ein ausgedehnter Zerfall und ein massenhaftes Absterben der neuentstandenen Keime einher, ein Vorgang, dem man allerdings erst in der jüngsten Zeit die erforderliche Aufmerksamkeit zugewandt hat. Zwar haben wir bereits anläßlich der Besprechung der intrazellulären Bakteriengifte erwähnt, daß schon Buchner dem Zerfall der eitererregenden Mikroorganismen und dem hierbei stattfindenden Freiwerden ihrer Bakterienproteine, nicht aber ihrer Lebenstätigkeit die Hauptrolle bei der Eiterung zuzuschreiben geneigt war, und daß in ähnlicher Weise Pfeiffer die schweren Vergiftungserscheinungen, die das Stadium algidum der menschlichen und der experimentellen Cholerainfektion charakterisieren, auf eine Resorption zerstörter und aufgelöster Vibrionenleiber bezogen hat. Trotzdem standen jedoch diese Anschauungen der genannten Forscher bis vor kurzem noch ziemlich isoliert da und hatte man nicht gewagt, dieselben auch auf andere infektiöse Erkrankungen zu übertragen. Speziell was die septikämischen Prozesse betrifft, so glaubte man daran festhalten zu müssen, daß dieselben lediglich durch die ungehemmte Vermehrung der betreffenden Mikroorganismen gekennzeichnet seien, während man den im Laufe der Infektion eintretenden massenhaften Zerfall derselben gänzlich unberücksichtigt ließ. Erst Radziewsky hat vor einigen Jahren durch eine Reihe schöner Untersuchungen den Nachweis erbracht, daß gerade die Vernichtung und Auflösung der Mikroben bei den verschiedensten Infektionen — auch wenn dieselben tödlich verlaufen — eine äußerst wichtige Rolle spielt, und daß somit den Anschauungen, die Pfeiffer aus dem Studium der experimentellen Cholera- und Typhusinfektion geschöpft hatte, eine bei weitem allgemeinere Bedeutung und Anwendbarkeit zukommt. Bevor wir jedoch hierauf näher eingehen, wollen wir zunächst noch einiger wichtiger Tatsachen kurz Erwähnung

tun, welche PFEIFFER bereits vor längerer Zeit gefunden hatte und welche den Ausgangspunkt für RADZIEWSKYS weitere Studien darboten, die zum Teil unter der direkten Leitung des genannten Forschers angestellt wurden.

Injizierten PFEIFFER und WASSERMANN einer Anzahl möglichst gleich großer, kräftiger Meerschweinchen abgestufte Mengen frischer Cholerakultur in die Bauchhöhle, so konnte folgendes gesetzmäßiges Verhalten beobachtet werden. Minimale Mengen der Cholerakultur erzeugten eine in wenigen Stunden ablaufende fieberhafte Steigerung der Temperatur ohne sichtliche Störung des Allgemeinbefindens der Versuchstiere (Stadium I). Etwas höhere Dosen bewirkten nach einem kurzen fieberhaften Intervall ein starkes Absinken der Körperwärme und deutliche Symptome der Choleravergiftung, Muskelschwäche, fibrilläre Muskelzuckungen und allgemeine Prostration. Diese Vergiftungserscheinungen bildeten sich dann gewöhnlich ziemlich rasch zurück und nach etwa 24 Stunden waren die Meerschweinchen vollständig wiederhergestellt (Stadium II). Wurde die Quantität der injizierten Kultursubstanz vorsichtig weiter gesteigert, bis die Dosis letalis minima erreicht war, so starben die Versuchstiere mit allen Erscheinungen der Choleraintoxikation, und man fand alsdann, auch wenn die Sektion sofort post mortem vorgenommen wurde, das Peritoneum entweder vollkommen steril oder es ließen sich in demselben vereinzelte Choleravibrionen nachweisen, die dann meist in Eiterzellen eingeschlossen lagen (Stadium III). Injizierte man endlich noch größere Mengen der lebenden Vibrionen, so fand sich in der Peritonealhöhle ein reichliches seröses, manchmal auch leicht hämorrhagisches Exsudat, welches von unzähligen, äußerst lebhaft beweglichen Mikroorganismen geradezu wimmelte.

Da nun natürlicherweise diese verschiedenen Stufen der Bakterienwirkung durch alle möglichen Übergangsstadien miteinander verbunden sind und da kein Grund zu der Annahme vorhanden war, daß die Vorgänge bei diesen einzelnen Stadien prinzipiell voneinander verschieden seien, so lag die Vermutung nahe, daß der massenhafte Untergang der Vibrionen nicht nur dann zustande komme, wenn kleinere Kulturmengen zur Infektion verwendet werden, sondern auch bei großen Quantitäten eintrete, in diesem Falle jedoch durch die gleichzeitige schrankenlose Vermehrung der Mikroben verdeckt werde.

Es ist klar, daß unsere kulturellen Untersuchungsmethoden nicht imstande sind, über diesen Vernichtungsprozeß der Mikroben, der ihrer rastlosen Proliferation parallel verläuft, Aufschluß zu geben. Denn unsere Züchtungsverfahren belehren uns natürlicherweise nur darüber, wieviel lebende Keime in dem zu untersuchenden peritonealen Exsudate enthalten sind. Wieviel Mikroorganismen jedoch gleichzeitig zugrunde gehen, wie viele Bakterienleichen also neben den lebenden Individuen vorhanden sind, darüber vermag die Kulturmethode nichts auszusagen.

Es war deshalb unbedingt nötig, beim Studium dieser Phänomene seine Zuflucht zur mikroskopischen Untersuchung zu nehmen und sich zur Erleichterung derselben geeigneter Farbstoffe zu bedienen. Wie wir nämlich noch sehen werden, sind nicht alle in der Bakteriologie gebräuchlichen Farblösungen zu diesem Zwecke zu verwenden. RADZIEWSKY benutzte mit großem Erfolge ZIEHLsches Karbolfuchsin oder EHRLICHsches Gentianaviolett, das er mit destilliertem Wasser im Ver-

hältnis 1:30 verdünnte und eine Stunde lang auf die in gewöhnlicher Weise angefertigten Ausstrichpräparate einwirken ließ.

Wurden nun mittelst feiner Glaskapillaren von Zeit zu Zeit Proben des Peritonealinhaltes von Tieren entnommen, welchen lebende Choleravibrionen, virulente Colibazillen oder andere pathogene Keime eingespritzt worden waren, so ergaben sich nach der Fuchsinfärbung sehr überraschende Bilder. Schon kurze Zeit nach Einführung des Virus waren nämlich neben vollkommen normalen Stäbchen oder Kommaformen eine Menge deformierter und zerstörter Exemplare zu bemerken. Vor allem waren mehr oder minder regelmäßige kugelige Gebilde sichtbar, deren Querdurchmesser die Dicke der umliegenden normal gefärbten Stäbchen um das Sechs- bis Achtfache übertraf. Daneben fanden sich auch kleinere Kügelchen in allen Größenabstufungen bis herab zur Punktform, die sich wie die Riesenkugeln alle sehr deutlich mit Fuchsin gefärbt hatten. Wir werden dieser eigentümlichen Form des kugeligen Bakterienzerfalls noch später unter dem Namen des Pfeifferschen Phänomens in der Immunitätslehre begegnen.

Andere Individuen wichen in ihrer Gestalt sehr erheblich von der Kugelgestalt ab, zeigten sich eckig, unregelmäßig aufgebläht oder besaßen Fortsätze nach den verschiedenen Richtungen hin. Dabei nahm in dem Maße, als sich ihre Form von der Kugelgestalt entfernte, auch ihre Tinktionsfähigkeit immer mehr ab, bis sich dieselben nur noch schattenhaft von dem schwach gefärbten Untergrund abhoben, um schließlich, nachdem ihre Auflösung vollendet war, vollkommen unsichtbar zu werden.

Endlich fanden sich auch äußerst dünne Stäbchenformen, die in ihrer Gesamtheit kaum die Farbe annahmen und die also beweisen, daß ein Teil der Mikroorganismen ohne weitere Formveränderungen einfach zusammenschmilzt und schwindet. Andere solcher Stäbchen wiesen stellenweise intensiver gefärbte Verdickungen, Knotenbildungen oder auch polständige Kügelchen auf — Formen, wie sie A. Fischer bei der Einwirkung osmotischer Schädlichkeiten auf Bakterien beobachtet und durch einen Austritt des Bakterieninhaltes aus der Membran, durch eine Plasmoptyse, wie er es nannte, zu erklären versucht hatte.

Ganz andere Bilder erhielt jedoch Radziewsky, wenn er an Stelle des Karbolfuchsins Kühnesches Methylenblau zur Färbung dieser Präparate benutzte. Auch hier finden sich zwar neben den normalen und vollkommen deutlich gefärbten Bazillen wohl auch degenerierte und offenbar im Beginn der Auflösung begriffene Formen; von der Fülle von aufgeblähten, deformierten und bizarr verzerrten Bakteriengestalten, die uns die Fuchsinfärbung enthüllt, ist jedoch wenig zu sehen. Offenbar ist eben das Methylenblau nur imstande, einen kleinen Teil jener mannigfaltigen Degenerationsstadien zu tingieren, welche die Mikroben bis zu ihrer vollständigen Auflösung zu durchlaufen haben. Es führt uns also die Methylenblaufärbung, wie sich Radziewsky an einer Stelle seiner Arbeit ausdrückt, nur die Blüte des Mikrobenlebens vor, während sie die absterbenden und zerfallenden Individuen der Beobachtung entzieht. Daß daher die ausschließliche Berücksichtigung der Methylenblaupräparate zu ganz irrigen Vorstellungen über den Umfang der Bakterienzerstörung führen mußte, ist nach dem Gesagten einleuchtend.

Wir wollen uns hier jedoch nicht länger mit der Schilderung der mannigfaltigen Degenerationsbilder aufhalten, welche sich Radziewsky beim Studium der verschiedenen pathogenen Mikroorganismen (Vibrio

cholerae, Bac. pyocyaneus, typhi, Diplococcus lanceolat., Streptococcus pyogenes, Bac. anthracis) ergaben. Denn wenn auch im einzelnen bei diesen verschiedenen Arten mancherlei charakteristische Differenzen zu beobachten waren, die durch die Form und Größe der Keime, die Anwesenheit oder das Fehlen einer Kapsel und durch andere ähnliche Merkmale bedingt waren, so zeigte der Vorgang der Bakterienauflösung doch im großen und ganzen überall denselben Grundtypus. Wir wollen vielmehr sofort daran gehen, zu untersuchen, welche allgemeinen Schlußfolgerungen sich aus diesen Beobachtungen Radziewskys ableiten lassen und welche Bedeutung denselben für die Erklärung gewisser Infektionserscheinungen zukommt.

Wie wir gesehen haben, ist jede bakterielle Infektion — auch wenn sie zu einem tödlichen Ende führt — durch zwei gleichzeitig verlaufende, aber einander direkt entgegengesetzte Prozesse charakterisiert: eine rastlose Vermehrung der betreffenden Mikroben einerseits, eine Vernichtung und Auflösung derselben andererseits. Dieses gesetzmäßige Verhalten, das sich für eine Reihe von septikämischen Mikroorganismen, die auch für den Menschen pathogen sind, erweisen ließ, sucht Radziewsky dadurch zum Ausdruck zu bringen, daß er geradezu von einem „Gesetz der Infektion" spricht — eine Bezeichnung, die mir übrigens nicht sehr glücklich gewählt erscheint.

Zweifellos ist, daß die Mikrobenzerstörung während der Infektion in ganz kolossalem Umfang vor sich geht. Ist sie auch häufig in den ersten Stunden nach erfolgter Einverleibung der pathogenen Keime weniger ausgesprochen, so nimmt sie doch im weiteren Verlaufe immer mehr zu, um im Moment des Todes ihr Maximum zu erreichen. Dabei überwiegt in den späteren Stadien der Infektion die Zahl der zerfallenen Mikroben ganz bedeutend die Anzahl normaler Individuen. Daraus geht aber hervor, daß die zu einem bestimmten Zeitpunkt im infizierten Körper enthaltenen Mengen lebender Mikroorganismen nur einen Differenzwert darstellen, welcher angibt, wieviel von den unzähligen neuentstandenen Mikroben der Zerstörung entgangen sind und welcher daher in gar keinem direkten Verhältnis zur Vermehrungsenergie der letzteren zu stehen braucht. So kann es sich also ereignen, daß trotz unaufhörlicher, angestrengter Vermehrung der Mikroben doch zeitweise nur ganz wenige Keime am Leben gefunden werden, was dann eintreten muß, wenn in der betreffenden Phase der Infektionskrankheit die Vernichtungsvorgänge über die Proliferationsvorgänge der Mikroben das Übergewicht erlangt haben. Dies ist in der Tat nicht selten beim experimentellen Milzbrand der Fall, wo die Tiere eingehen können, ohne daß sich im Blut oder in den Geweben mehr als vereinzelte Bazillen mit Hilfe der üblichen Kulturmethoden nachweisen ließen. Wüßte man nicht, daß trotzdem eine sehr ausgiebige Vermehrung der Anthraxbazillen stattgefunden haben muß, so wäre es ganz rätselhaft, wie diese spärlichen Keime, die doch nicht einmal besonders heftige Gifte zu produzieren scheinen, so schwere Krankheitserscheinungen hervorrufen und die infizierten Tiere sogar töten konnten.

Da jedoch nach Radziewskys Untersuchungen das Schwergewicht bei den Infektionsvorgängen vielfach nicht auf die lebenden, sondern auf die zugrunde gehenden und der Auflösung verfallenden Keime zu legen ist, deren intrazelluläre Giftstoffe hierbei frei werden und zweifellos einer ausgedehnten Resorption unterliegen, so bieten derartige, früher schwer erklärliche Vorkommnisse

dem Verständnisse keine besonderen Schwierigkeiten mehr dar. Die Vermehrungsenergie der pathogenen Keime spielt dann aber in dieser Richtung nur eine indirekte Rolle bei dem ganzen Infektionsvorgange, insofern sie nämlich das Material für einen ausgiebigen Mikrobenzerfall liefert. Dieser letztere und nicht die vitalen Funktionen der Mikroben stellt daher in vielen Fällen die Hauptursache der schweren Krankheitssymptome dar, wenn natürlich gewiß auch die wichtige Rolle der intra vitam sezernierten toxischen Substanzen nicht unterschätzt werden darf.

Ich möchte hier nur noch ein — allerdings der Immunitätslehre angehöriges — Beispiel anführen, das in sehr instruktiver Weise den bedeutenden Einfluß des Bakterienzerfalles auf die Infektionsphänomene zur Anschauung bringt. Menschen, welche die Cholera asiatica überstanden haben, besitzen ein Blutserum, das noch in außerordentlich hohen Verdünnungen imstande ist, Meerschweinchen vor der tödlichen intraperitonealen Infektion mit dem Kochschen Vibrio zu schützen. Diese Schutzkraft ist nun nicht etwa eine antitoxische, sondern beruht, wie Pfeiffer und Wassermann gezeigt haben, einzig und allein auf der Fähigkeit des Serums, die Vibrionen abzutöten und zum Zerfall zu bringen. So vertrugen Tiere, welche nur Bruchteile eines Milligramms von solchem Serum erhalten hatten, die Injektion 1 Öse virulenter Cholerakultur fast reaktionslos, während die Kontrolltiere schon nach dem vierten Teil dieser Dosis unter typischem Temperatursturz zugrunde gingen. Steigert man nun aber die Menge der eingespritzten Cholerakultur etwa auf das Drei- bis Fünffache, verwendet man also zur Infektion der Tiere etwa 3—5 Ösen, so genügt selbst das 10000fache derjenigen Serummenge, die zum Schutze gegen eine einzige Öse ausreichend ist, nicht mehr, um das Auftreten schwerer Vergiftungserscheinungen bezw. des Exitus letalis zu verhindern. Ja, der toxische Effekt machte sich sogar in einigen derartigen Versuchen Pfeiffers ganz auffallend früh geltend, so daß bei diesen Tieren bereits 2 Stunden nach der Injektion die Temperatur bis auf 34,5 gesunken war, während bei den Kontrolltieren, die gleich große Mengen Cholerakultur erhalten hatten, aber kein schützendes Serum, sich der Temperatursturz erst 4—5 Stunden post infectionem einstellte.

Nach unseren früheren Auseinandersetzungen ist es nicht schwer, sich das außerordentlich überraschende und paradoxe Resultat dieser Versuche Pfeiffers zu erklären. Offenbar vertragen die Meerschweinchen eine gewisse Menge des intrazellulären Choleragiftes, die etwa durch den Gehalt einer Öse frischer Kultur dargestellt wird. Bringt man den Tieren kleinere Bakterienmengen bei, etwa $^1/_4 - ^1/_2$ Öse, so werden sich diese sehr rasch vermehren, ohne schwere Erscheinungen hervorzurufen. Parallel mit dieser Vermehrung wird der uns bereits bekannte Vibrionenzerfall einhergehen. Erst von dem Moment an, wo die Menge der aufgelösten Vibrionen so groß geworden ist, daß dieselbe mehr als einer Öse Cholerakultur entspricht, werden die charakteristischen Intoxikationserscheinungen einsetzen können. Verhindert man nun bei solchen Tieren, die etwa $^1/_2$ Öse Cholerakultur einverleibt erhalten hatten, durch gleichzeitige Applikation des wirksamen Serums von vornherein jede weitere Vermehrung der eingebrachten Keime, so ist klar, daß die Menge der aufgelösten Vibrionen in diesem Falle niemals den Wert einer halben Öse überschreiten kann und daß daher auch die Quantität des frei werdenden intrabakteriellen Giftes unterhalb

der tödlichen Dosis bleiben muß — die Tiere mit anderen Worten durch die Schutzwirkung des Serums vor dem Tode bewahrt bleiben.

Anders, wenn den Meerschweinchen größere Kulturmengen von 3—5 Ösen beigebracht werden. Da, wie gesagt, dem Serum keinerlei antitoxische Wirkungen zukommen, so wird dasselbe also in diesem Falle den tödlichen Effekt der freiwerdenden Choleragifte nicht zu verhindern imstande sein. Da aber überdies der normaliter eintretende Vibrionenzerfall durch die Serumeinspritzung ganz außerordentlich gesteigert und beschleunigt wird, so müssen die Intoxikationserscheinungen sogar noch früher hervortreten, als bei den nicht mit Serum behandelten Kontrolltieren, wie dies ja in der Tat auch bei den zitierten Versuchen von Pfeiffer und Wassermann der Fall war.

Aus alledem geht hervor, daß dem anscheinend so zweckmäßigen Vorgange der Bakterienvernichtung und -auflösung, der ja zweifellos auf eine Abwehrreaktion des infizierten Organismus bezogen werden muß, bei den geschilderten Experimenten doch nur eine verhältnismäßig geringe Bedeutung zukommen kann, wenn sich an denselben nicht ein zweiter Prozeß unmittelbar anschließt: die Entgiftung und Unschädlichmachung der gelösten Bakteriensubstanzen. Die Auflösung der pathogenen Keime vermag eben nur jene Gefahren zu beseitigen, welche durch die Lebenvorgänge derselben bedingt werden. Indirekt ist dieselbe jedoch bei dem natürlichen Infektionsmodus, bei welchem nicht, wie bei den geschilderten Experimenten, von vornherein kolossale Bakterienmengen in den Körper gebracht werden, von der größten Bedeutung, indem dieselbe unter günstigen Umständen die weitere Vermehrung der infizierenden Keime unmöglich macht und auf diese Weise eine Anhäufung giftiger Bakterienleiber von Anfang an verhindert.

Die Bakterienauflösung, von welcher wir bisher immer gesprochen haben, fand ausschließlich in den Säften des Organismus, in der Flüssigkeit der Exsudate statt, welche sich bei den Versuchen Radziewskis an der Injektionsstelle der Mikroben angesammelt hatten. Diese Exsudate enthielten nun meist auch Leukocyten in mehr oder weniger beträchtlicher Menge, und manche dieser weißen Blutkörperchen zeigten in ihrem Innern vereinzelte Mikroben, welche zum Teil zerstört und offenbar abgestorben waren. Wie sie wissen, bezeichnet man derartige bazillenhaltige Zellen als Phagocyten oder Freßzellen, da man annehmen muß, daß dieselben durch eine aktive Tätigkeit ihres Protoplasmas, durch eine Aussendung und Wiedereinziehung feiner Pseudopodien korpuskuläre Elemente, darunter auch Mikroorganismen, ihrem Innern einzuverleiben vermögen. Wir werden auf die genaueren Details dieses Vorgangs und auf seine Bedeutung für die Widerstandsfähigkeit des Organismus sofort zurückzukommen haben. Hier wollen wir nur einige wenige Tatsachen ganz kurz berühren. Die Zahl der Mikroorganismen, die sich bei Radziewskis Versuchen innerhalb der Phagocyten befanden, war im Vergleich zu der kolossalen Menge von Individuen, die extrazellulär der Auflösung anheimfielen, so verschwindend klein, daß an eine Mitwirkung der Freßzellen bei der Bakterienvernichtung im Verlaufe der tödlichen Infektion gar nicht zu denken war. Auch hier bewährt sich wieder die bereits einmal erwähnte Überlegenheit der Fuchsinfärbung gegenüber der so häufig verwendeten Tinktion mit Methylenblau auf das beste. Hätte man nämlich nur nach den Methylenblaupräparaten geurteilt, so wäre man, wie Radziewski her-

vorhebt, zu ganz einer anderen Vorstellung über den Wert und die Bedeutung der Phagocyten gelangt. Man hätte dann bei Versuchen mit Typhus- oder Cholerabakterien innerhalb der Leukocyten runde, aufgeblähte blasse Kugelformen angetroffen, die dem PFEIFFERschen Phänomen entsprechen würden, außerhalb der Leukocyten jedoch fast nur normale, intakte Stäbchen gefunden, so daß man also zu der irrtümlichen Meinung verführt würde, der Mikrobenuntergang geschehe fast ausschließlich innerhalb der Polynucleären, während gerade das Gegenteil davon die Wahrheit ist. Der weitaus größte Teil der Mikroben, der im Verlaufe tödlicher Infektionsvorgänge der Auflösung anheimfällt, geht also zweifellos extrazellulär, in der freien Gewebsflüssigkeit zugrunde.

Andererseits gibt es jedoch gewisse Krankheitsprozesse, bei welchen die Phagocytose eine ganz hervorragende Rolle zu spielen scheint — ich erinnere nur an das bekannte Bild, das gonorrhoische Eiter bei mikroskopischer Betrachtung darbietet und das uns große Mengen von Phagocyten vollgepfropft mit den charakteristischen Gonokokken zeigt.

Wir werden daher im folgenden diese beiden wichtigen Prozesse, den extrazellulären Zerfall der Mikroben in den Körpersäften und die Phagocytose etwas eingehender zu betrachten haben und wollen mit der Besprechung der letzteren den Anfang machen.

Literatur.

KRAUS u. GROSZ, Arch. f. Dermatolog., 1898.
WATSON CHEYNE, Brit. med. Journ., 1886.
KRUSE u. PANSINI, Zeitschr. f. Hyg., Bd. XI.
KRUSE in FLÜGGEs Mikroorganismen.
ZUMPE u. v. OTTINGEN, D. Arch. f. klin. Med., Bd. LXIV.
BESANÇON u. GRIFFON, Ann. de l'inst. Pasteur, 1900.
RADZIEWSKI, Z. f. Hyg., Bd. XXXVII, 1901.
PFEIFFER u. WASSERMANN, Z. f. Hyg., Bd. XIV, 1893.

VII. Die Phagocytose.

Die Phagocytose, die Aufnahme geformter Partikelchen irgendwelcher Natur durch zellige Elemente, stellt die einfachste und primitivste Form der Ernährung mit festen Stoffen dar und ist daher auch bei den niedersten tierischen Organismen ein außerordentlich verbreiteter und gewöhnlicher Vorgang. So besitzen bekanntlich die Amöben und andere Rhizopoden in hohem Grade die Fähigkeit, Fremdkörper mit ihren beweglichen Protoplasmafortsätzen zu umfließen, in ihr Inneres aufzunehmen und daselbst, wenn es deren chemische Natur überhaupt zuläßt, zu verdauen und aufzulösen, wobei, wie es scheint, saure, in Vakuolen abgeschiedene Sekrete eine wichtige Rolle spielen dürften. Auch viele Infusorien, besonders Ciliaten, vermögen feste Nahrung in Form korpuskulärer Elemente aufzunehmen. Die Nahrungsteilchen umgeben sich dabei im Protoplasma dieser Organismen mit durchscheinenden Vakuolen, deren Inhalt, wie mikrochemische Reaktionen ergeben haben, einen deutlich sauren Charakter aufweist und z. B. kleine verfütterte Körnchen von blauem Lackmusfarbstoff nach kürzerer oder längerer Zeit rot zu färben vermag. Bemerkenswert ist dabei, daß neben anderen festen Partikelchen auch nicht selten Bakterien durch diese Protozoën aufgenommrn werden und wie andere Nahrungsstoffe der Verdauung unterliegen.

Versuche, die Verdauungsfermente aus den Amöben zu isolieren, haben ergeben, daß diese Zellen ein trypsinartiges Enzym enthalten, das in alkalischer Lösung von großer Wirksamkeit ist, aber auch noch bei leicht saurer Reaktion proteolytische Eigenschaften besitzt; diese sogen. Amöbendiastase ist sehr thermolabil, wird bei 58° schon merklich angegriffen, bei 60° jedoch vollkommen zerstört. Andere Fermente, speziell Invertase, welche Rohrzucker spaltet, und Lipase, welche Fette verseift, fanden sich in den Amöbenextrakten nicht vor.

Auch bei den Metazoen spielt die intrazelluläre Verdauung eine außerordentlich große Rolle. METSCHNIKOFF, der die Phagocytose mit außerordentlichem Aufwand an Geist, Gelehrsamkeit und Energie durch das ganze Tierreich hindurch verfolgt hat, konnte feststellen, daß bei den allerniedersten Formen von Metazoën, bei welchen die Zelldifferenzierung noch nicht sehr weit vorgeschritten ist, noch alle zelligen Elemente die Fähigkeit der Aufnahme geformter Teilchen besitzen. Bei den etwas höher entwickelten Tieren verliert zunächst das Ektoderm die Gabe der intrazellulären Verdauung, während die dem Entoderm angehörigen Darmepithelien der niederen Wirbellosen, Spongien, Cölenteraten, Turbellarien und gewisser Mollusken noch ausgedehnter Phagocytose fähig sind. Auch der Amphioxus lanceolatus vermag noch korpuskuläre Elemente mit seinen Darmepithelien aufzunehmen. Je höher wir jedoch

in der Entwicklungsreihe des Tierreiches aufwärts steigen. desto mehr verlieren auch die genannten entodermalen Zellen, die Abkömmlinge des inneren Keimblattes oder des Darmdrüsenblattes, die Fähigkeit der intrazellulären Digestion und desto deutlicher tritt jener andere Verdauungsmodus zutage, der durch die Sekretion fermenthaltiger Säfte in den Darmtract charakterisiert ist und zur extrazellulären Auflösung der festen Nahrungspartikelchen führt. So findet man unter den Gastropoden noch Arten, bei welchen beide Formen der Verdauung im Darmkanal nebeneinander vorkommen, während bereits bei den Nacktschnecken und Weinbergsschnecken der phagocytäre Verdauungsakt ganz verloren gegangen ist und die Spaltung der Nahrungsstoffe nur noch extrazellulär durch die Darmsekrete erfolgt.

Im Gegensatz zu den Abkömmlingen des Ektoderms und Entoderms, welche im Verlaufe ihrer fortschreitenden funktionellen und morphologischen Differenzierung die ursprünglich allen Zellen zukommende Fähigkeit der Phagocytose vollkommen eingebüßt haben, hat sich bekanntlich das Mesoderm auch bei den höchstorganisierten Tieren auf einer viel niedrigeren Stufe der Entwicklung und Spezifizierung erhalten, und dementsprechend sehen wir denn auch, daß es gerade diese Elemente sind, welche sich den Verdauungstypus ihrer Urahnen, der Amöben, bewahrt haben.

Die Phagocyten der Säugetiere, welche uns ja hier fast ausschließlich interessieren, sind daher, mit wenigen unbedeutenden Ausnahmen, alle mesodermalen Ursprungs.

Man kann diese, dem mittleren Keimblatt entstammenden Elemente nun in zwei große Gruppen einteilen: in bewegliche oder wandernde und in fixe Phagocyten. Zu den letzteren gehören unter anderem die Gefäßendothelien der Blut- und Lymphbahnen, zu den ersteren, den beweglichen Phagocyten, zählen die weißen Blutkörperchen des Blutes, der Lymphe, des Eiters usw. Einen natürlichen Übergang zwischen diesen beiden Gruppen vermittelt jene dritte Kategorie von Freßzellen, welche in den großen lymphoiden Organen, in Milz, Lymphdrüsen und Knochenmark in ungeheurer Zahl angehäuft sind, wo sie fortwährend neugebildet und in das Blut befördert werden. Hiermit ändern dieselben gewissermaßen ihren Charakter und verwandeln sich aus fixen in bewegliche Phagocyten.

Unter den Leukocyten des Blutes hat man bekanntlich wieder eine Reihe von Formen unterschieden, welche ich Ihnen hier nur kurz ins Gedächtnis zurückrufen möchte:

1. Die Lymphocyten; kleine rundliche Zellen etwa von der Größe der roten Blutkörperchen, mit einem runden, fast die ganze Zelle ausfüllenden, sehr chromatinreichen Kerne und einer ganz schmalen Randzone von Protoplasma. Die Lymphocyten sind im Gegensatz zu den anderen Leukocytenformen unbeweglich und keiner amöboiden Gestaltveränderung fähig.
2. Die mononucleären Leukocyten, auch Monokaryocyten genannt, große Elemente mit exzentrisch gelagertem, bläschenförmigem chromatinarmen Kern und mächtig entwickeltem Protoplasma.
3. Die polynucleären oder, besser gesagt, polymorphkernigen Leukocyten, charakterisiert durch ihren vielfach gelappten, unregelmäßig geformten, chromatinreichen Kern; es sind dies diejenigen Elemente, welche in erster Linie bei der Diapedese und Eiterbildung beteiligt erscheinen.

Wie Sie wissen, enthalten diese verschiedenen Arten weißer Blutkörperchen in ihrem Zellprotoplasma mannigfache Granula, die EHRLICH nach ihrem Verhalten zu gewissen Anilinfarbstoffen als eosinophile, indulinophile, basophile und neutrophile unterschieden hat. Auch ihrem Entstehungsort nach lassen sich die genannten Leukocytentypen voneinander trennen, indem sich Lymphocyten und Mononucleäre in der Milz und in den Lymphdrüsen, die polymorphkernigen Zellen hingegen im Knochenmark entwickeln.

Bemerkt muß übrigens noch werden, daß METSCHNIKOFF die letzteren, also die Polynucleären, mit Vorliebe als Mikrophagen bezeichnet und ihnen die großen Lymphocyten, die mononucleären sowie die Riesenzellen als Makrophagen gegenüberstellt.

Als physiologische Eigenschaften müssen den Phagocyten neben ihrer Fähigkeit, Pseudopodien auszuschicken und wieder einzuziehen, also neben ihrer Motilität auch sensible Fähigkeiten zugeschrieben werden. MASSART und BORDET haben an Leukocyten Beobachtungen gemacht, welche für die Existenz einer taktilen Sensibilität bei denselben zu sprechen scheinen; sichergestellt ist jedoch seit langem deren Empfänglichkeit für chemische Reize, die in der sogenannten Chemotaxis zum deutlichsten Ausdruck gelangt. Neben den beiden vorgenannten französischen Autoren haben besonders LEBER, BUCHNER und andere Forscher eingehende Versuche über dieses biologisch so außerordentlich wichtige Phänomen angestellt und mit Hilfe der bereits einmal erwähnten PFEFFERschen Kapillarröhrchenmethode eine große Reihe von chemischen Substanzen auf ihre chemotaktischen Wirkungen hin untersucht. Manche derselben, wie z. B. gewisse bakterielle Produkte, Extrakte von Staphylokokkenkulturen u. s. f. vermochten die Leukocyten bis in die Glasröhrchen hineinzulocken, welche sich demgemäß mit einem leukocytären Pfropfe anfüllten. Dem üblichen Sprachgebrauche nach bezeichnet man dieses Phänomen als positive Chemotaxis. Andere Substanzen verhielten sich demgegenüber chemotaktisch vollkommen indifferent, während eine dritte Gruppe von Stoffen sogar abstoßend auf die Leukocyten zu wirken schien, also negative Chemotaxis hervorrief.

Wie Sie wissen, meine Herren, ist man geneigt, den Vorgängen des Chemotropismus und der Chemotaxis eine große Bedeutung bei einer Reihe von pathologischen Prozessen zu vindizieren, die sich an bakterielle Infektionen anzuschließen pflegen. Kommt es an irgend einer Körperstelle zur Ansiedelung pathogener Mikroorganismen, welche entweder durch ihre Stoffwechseltätigkeit oder durch ihren Zerfall positiv chemotaktisch wirkende Stoffe in Freiheit setzen, so folgen der herrschenden Lehre nach die im Blute zirkulierenden mobilen weißen Blutkörperchen dem durch diese Stoffe gesetzten Reize, wandern durch die Wandungen der Kapillargefäße hindurch, um sich am Orte der Bakterienentwicklung anzusammeln und zur Bildung eines eitrigen Exsudates Veranlassung zu geben.

Ein sehr geeignetes Objekt zum Studium derartiger lokaler Leukocytenanhäufungen bietet die Peritonealhöhle des Meerschweinchens dar, wenn man in dieselbe verschiedenartige mehr oder weniger reizend wirkende Substanzen, Peptonlösungen, Bouillon, Salzlösungen und dergleichen einspritzt. Bald nach der Injektion beobachtet man wichtige Veränderungen an der peritonealen Lymphe, die man mit Hilfe von feinen, durch die Bauchwand hindurchgestoßenen Kapillarröhrchen ge-

winnt. Während diese im normalen Zustand reich an weißen Blutkörperchen erscheint, verschwinden dieselben bald nach der Injektion fast vollständig aus der vollkommen klar aussehenden Flüssigkeit: nur hie und da findet man einige anscheinend normale Lymphocyten und klumpig zusammengeballte, unbewegliche Mikrophagen und Makrophagen.

Diese Veränderungen haben, abgesehen von der durch die Flüssigkeitszufuhr bedingten Verdünnung des Peritonealinhaltes, eine doppelte Ursache. Einmal kommt es nämlich infolge der schädigenden Wirkung der eingespritzten Substanzen zu einem Zerfall der weißen Blutkörperchen, zu einer Phagolyse, wie METSCHNIKOFF diese Erscheinung bezeichnet; andererseits aber häufen sich, wie PIERALLINI nachgewiesen hat, die früher gleichmäßig in der Lymphe verteilten Leukocyten in großer Menge in den Serosafalten an, wo sie unbeweglich liegen bleiben, um erst nach längerer Zeit ihre vollkommene Motilität wieder zu erlangen. Nach PIERALLINIS Auffassung handelt es sich hierbei um eine negative Chemotaxis. Durch die vereinte Wirkung dieser beiden Faktoren, durch die Phagolyse einerseits, die negative Chemotaxis andererseits, erklärt sich also die auffallende Zellarmut des peritonealen Exsudates unmittelbar nach der erfolgten Einspritzung. Dieser Zustand hält etwa eine Stunde an oder auch noch länger, dann ändert sich das Bild ganz wesentlich.

Es treten nämlich allmählich wieder Leukocyten in der Peritonealflüssigkeit auf, welche zum Teil aus den zu Klumpen verbackenen Häufchen stammen, die sich auf der Serosa niedergeschlagen hatten und sich jetzt wieder zu beweglichen Einzelindividuen auflösen — zum Teil stammen dieselben jedoch auch aus dem Blute und sind durch die hyperämischen Gefäße des Bauchfells per diapedesin durchgewandert, so daß sich also die ursprünglich negative in eine positive Chemotaxis verwandelt hat. Ihr Maximum erreicht diese lokale Leukocytenansammlung etwa nach 20 Stunden, dann nimmt dieselbe wieder langsam ab, um nach etwa drei Tagen wieder vollkommen normalen Verhältnissen Platz zu machen.

Wiederholt man die Injektion der reizenden Substanzen zu einer Zeit, wo sich die lokale Leukocytose auf ihrem Höhepunkt befindet, wo also die negative Chemotaxis bereits in ihr Gegenteil umgeschlagen ist, so bleibt die Leukopenie, die Verminderung der weißen Blutkörperchen im Peritonealinhalt, vollkommen aus — die Zellen haben sich offenbar an die Schädigungen, welche von den eingebrachten chemischen Stoffen herrühren, vollkommen gewöhnt und reagieren auf dieselben weder mit Zerfall und Auflösung (also mit Phagolyse) noch mit negativer Chemotaxis.

Bringt man die chemotaktisch wirkenden Substanzen nicht an eine Stelle des Organismus, wo dieselben einige Zeit liegen bleiben, sondern direkt in die Blutbahn, wie dies ROEMER, KANTHACK und andere Forscher getan haben, so beobachtet man im Blute ganz dieselben Veränderungen, die wir eben bei dem Peritonealinhalt beschrieben haben. Zuerst kommt es auch hier zu einer mehr oder minder lange andauernden Verminderung der Leukocytenzahl, zu einer Hypoleukocytose, der dann eine Vermehrung der weißen Blutkörperchen, eine Hyperleukocytose, auf dem Fuße folgt. Der Höhepunkt der letzteren wurde etwa 9 Stunden nach der Einspritzung erreicht, ihre Dauer betrug 48 bis 72 Stunden.

Wie allbekannt, gehen auch die meisten fieberhaften Infektionskrankheiten beim Menschen, Pneumonie, Pocken, Erysipel, Diphtherie, Meningitis, Eiterungen u. s. f. mit Vermehrung der Leukocyten im Blute einher. Daß bei diesen Krankheiten ein prodromales Stadium der Leukopenie nicht zur Beobachtung kommt, hat seinen Grund wohl nur in der langsamen Produktion und Resorption der bakteriellen Giftstoffe, welche nicht, wie bei den verhältnismäßig rohen Laboratoriumsversuchen, die Blutbahn mit einem Male überschwemmen, sondern sich ganz allmählich in den Kreislauf einschleichen, so daß die Leukocyten von Anfang an Zeit finden, sich an dieselben zu gewöhnen.

Einige andere Erkrankungen, wie Typhus abdominalis, Masern, Sepsis, zeigen im Gegensatz zu den früher aufgezählten regelmäßig mehr oder minder ausgesprochene Leukopenie, die ja bekanntlich auch diagnostische Verwertung findet.

Wie die Schwankungen des Zellgehaltes der Peritoneallymphe, so faßt man auch diejenigen des Blutes als Ausdruck einer positiven oder negativen Chemotaxis auf und stellt sich vor, daß die Leukocyten im ersteren Falle aus den blutbildenden Organen in das Blut gelockt, beziehungsweise ausgeschwemmt würden, während sie im Falle negativer Chemotaxis in den Kapillaren dieser oder anderer Organe ihre Zuflucht fänden, wo sie durch die verlangsamte Zirkulation vor der Berührung mit den schädigenden Substanzen möglichst geschützt wären. Wie aus diesen Ausführungen hervorgeht, sieht man also in dem Phänomen der Leukocytose bezw. Leukopenie nur den Effekt einer ungleichmäßigen Verteilung der Leukocyten im Körper. Ob nebenbei aber auch eine absolute Vermehrung oder Verminderung der weißen Blutzellen stattfindet, ist noch eine strittige Frage, die übrigens für uns hier von keinem weiteren Interesse sein kann, weshalb wir auf dieselbe nicht näher eingehen wollen. Ebenso würde es uns zu weit von unserem Thema abführen, wollten wir die verschiedenen morphologischen Charaktere der Leukocytose bei den diversen Infektionskrankheiten hier näher besprechen. Wir wollen nur kurz darauf hinweisen, daß Ehrlich und Lazarus zwei Grundtypen derselben unterscheiden und als aktive und passive Leukocytose charakterisieren, je nachdem an derselben Elemente beteiligt sind, welche der Eigenbewegung fähig sind oder nicht. Nur im ersteren Falle kann natürlich eine aktive Einwanderung in das Blut auf Grund chemotaktischer Reize erfolgen. Unbewegliche Blutzellen hingegen, wie die Lymphocyten, können nur durch mechanische Kräfte, passiv, in die Blutbahn eingeschwemmt werden.

Nach dieser kleinen Abschweifung, die uns mit den Lokomotionserscheinungen der Leukocyten als der Vorbedingung jeder phagocytären Wirkung bekannt machte, wollen wir nunmehr wieder zur Phagocytose selbst zurückkehren und ihre Bedeutung im Haushalt des höheren tierischen Organismus abzuwägen versuchen.

Wir haben bereits gesehen, daß bei den niedersten Tierformen die Phagocytose zweifellos im Dienste der Ernährungsfunktionen steht, ja vielfach die einzige Möglichkeit darstellt, wie feste Körperchen aufgenommen und verdaut werden können. Auch bei den höheren Tieren besitzen die Phagocyten nun in exquisitem Maße den Charakter von Resorptionszellen. Überall, wo Gewebe zugrunde gehen, eingeschmolzen nnd resorbiert werden, erscheinen diese Zellen, um sich mit den Zerfallsprodukten zu beladen; bei der Metamorphose der Insektenlarven, bei der Rückbildung des Schwanzes der Kaulquappen, bei der Ein-

schmelzung des kartilaginösen Knochens und bei vielen anderen physiologischen und pathologischen Prozessen scheinen dieselben eine hervorragende Rolle zu spielen; nicht selten findet man auch Phagocyten, welche rote Blutkörperchen oder deren Degenerationsprodukte, ja selbst kleinere Leukocyten eingeschlossen haben und offenbar in ihrem Innern ebenso verdauen und auflösen wie andere Gewebspartikelchen.

Mehr als diese phagocytäre Resorption körpereigener Substanzen und Gewebsbestandteile interessiert uns jedoch hier der Vorgang der Aufnahme und Verdauung fremden Zellmaterials, das z. B. in die Bauchhöhle von Versuchstieren eingebracht wurde. Nach einer intraperitonealen Injektion von Gänseblut hat nun METSCHNIKOFF beim Meerschweinchen folgende Beobachtungen machen können. Zunächst tritt, wie wir dies bereits früher geschildert haben, ein kurzes, vorübergehendes Stadium der Leukopenie oder Phagolyse auf. Nachdem dieses überwunden ist, beginnen die Leukocyten immer reichlicher in der Peritonealflüssigkeit zu erscheinen, und zwar fallen neben den gewöhnlichen Mikrophagen besonders große Mengen von Makrophagen auf. Etwa 2—3 Stunden nach der Blutinjektion beginnen die letzteren feine Protoplasmafortsätze auszustrecken und mit denselben die Wand der roten Blutkörperchen zu berühren; Makrophagen und Erythrocyten verbacken hierbei zu größeren Klumpen, derart, daß oft ein Leukocyt von einer ganzen Reihe roter Blutzellen wie von einem Kranze umgeben ist. Damit ist der Anfang für die Aufnahme der Erythrocyten durch die Makrophagen gegeben. Bald findet man dann eine größere Zahl der kernhaltigen roten Gänseblutkörperchen innerhalb von Leukocyten gelegen, wobei einzelne besonders große Makrophagen bis zu 20 Erythrocyten verschlingen können. Die aufgefressenen Blutzellen erscheinen zunächst äußerlich vollkommen normal. Setzt man jedoch einen Tropfen Neutralrotlösung zu einem Exsudattröpfchen hinzu, so erkennt man, daß die intrazellulär gelegenen Erythrocyten doch bereits eine Veränderung erlitten haben müssen. Die Kerne derselben färben sich nämlich sehr schön mit Neutralrot, während die der extrazellulären Blutkörperchen vollkommen ungefärbt bleiben, auch wenn die letzteren bereits in das Bereich der Pseudopodien gelangt sind, welche von den Makrophagen zum Erythrocytenfang ausgeschickt werden. Allmählich erfahren die aufgenommenen Blutzellen dann noch weitere Veränderungen. Das Hämoglobin tritt aus denselben aus und diffundiert in den Makrophagen, das Zellprotoplasma wird ziemlich rasch verdaut und aufgelöst und nur der resistentere Zellkern hält sich noch lange — bis wochenlang — in den Leukocyten, wobei er allerdings in immer kleinere Fragmente zerfällt und schließlich in einen kaum mehr agnoszierbaren Detritus übergeht. Diese letzten Stadien des Auflösungsprozesses findet man allerdings gewöhnlich nicht mehr im Peritonealinhalte vor, sondern in den Mesenterialdrüsen, in der Leber und Milz, wohin sich die blutkörperchenhaltigen Makrophagen begeben, um daselbst ihre Verdauung zu vollenden.

Eine extrazelluläre Auflösung der Gänseerythrocyten will jedoch METSCHNIKOFF niemals beobachtet haben.

Ähnlich verlaufen die Resorptionsvorgänge, wenn andere fremde Zellarten in das Peritoneum der Versuchstiere eingebracht werden. Besonders eignen sich zum Studium dieser Verhältnisse die Spermatozoën von verschiedenen Säugetieren, Stier, Kaninchen, Meerschweinchen usw. Auch in diesem Falle werden die oft noch lebhaft beweglichen Spermatozoën hauptsächlich von den Makrophagen aufgenommen, wäh-

rend sich die Mikrophagen bei weitem weniger an der Phagocytose beteiligen. Die Verdauungsvorgänge, welchen die aufgefressenen Spermatozoën unterliegen, machen sich zuerst an dem Schwanzteil derselben bemerkbar, später verfällt auch der Kopf und das Mittelstück der Samentierchen der Auflösung.

Wie aus alledem hervorgeht, zeigen also die Phagocyten in ganz hervorragendem Maße den Charakter von Resorptionszellen, welche abgestorbene oder biologisch minderwertig gewordene Zellen des eigenen Organismus oder fremde Gewebsbestandteile aufnehmen, verdauen und weiter transportieren. Es ist daher ganz selbstverständlich und eigentlich a priori zu erwarten, daß sich ihre phagocytäre Tätigkeit nicht auf Gewebselemente tierischer Herkunft beschränkt, sondern sich auch auf pflanzliche Gebilde, speziell auf die Bakterien erstreckt, und in der Tat sind die Bilder der bakterienhaltigen Leukocyten schon seit langer Zeit, man kann sagen, seit Beginn der bakteriologischen Ära, allbekannt. R. Koch hatte in seiner klassischen Arbeit über den Milzbrand mitgeteilt, daß Milzbrandbazillen, die in den dorsalen Lymphsack von Fröschen eingespritzt werden, sich nach einiger Zeit innerhalb von Rundzellen befinden und seither hat sich eine große Zahl von Forschern, an ihrer Spitze Metschnikoff und seine Schüler, mit der Phagocytose der Bakterien eingehend beschäftigt und eine Fülle von wichtigen Tatsachen zutage gefördert, welche wir hier nur in ihren Grundzügen darlegen können.

Während, wie wir früher gesehen haben, bei der Aufnahme der tierischen Gewebselemente vorwiegend die Makrophagen beteiligt sind und die Mikrophagen mehr in den Hintergrund treten, ist das Verhältnis bei den Bakterien gerade das umgekehrte. Hier sind es besonders die Mikrophagen, speziell die polynucleären Leukocyten, welche vor allen anderen mit der Einverleibung und Verdauung der Mikroorganismen beschäftigt sind. Das Schicksal der ins Zellinnere aufgenommenen Bakterien ist dabei ein ganz ähnliches, wie wir es bei den aufgefressenen Blutkörperchen oder bei den Spermatozoën beschrieben haben. Besondere Aufschlüsse über die intrazellulären Vorgänge liefert hier wieder die Anwendung des Ehrlichschen Neutralrots, das in 1 %iger Lösung die lebenden und freien Bakterien vollkommen farblos läßt, während es die von den Phagocyten aufgenommenen deutlich rotbraun tingiert. Diese Rotfärbung der intrazellulär gelegenen Bazillen hält jedoch nur so lange an, als die Phagocyten am Leben sind; sterben dieselben ab, so kommt es allmählich wieder zu einer Entfärbung der Bazillen, und benutzt man von vornherein zur Untersuchung Exsudate, in welchen die Leukocyten getötet sind, so färben sich überhaupt weder die intrazellulären noch die freien Mikroorganismen mit dem Neutralrot. Metschnikoff, der diese von Plato in Breslau herrührenden Beobachtungen bestätigen konnte, ist der Ansicht, daß die intrazelluläre Rotfärbung der Bakterien mit dem Auftreten saurer Reaktion in den digestiven Vakuolen der Phagocyten zusammenhängt und nimmt an, daß mit dem Tode der letzteren eine Vermischung der sauren Vakuolensäfte mit dem alkalischen Protoplasma stattfinde, wodurch die saure Reaktion verschwinde und Entfärbung der Bazillen und Bazillentrümmer eintrete. Die Phagocytenverdauung geht also nach Metschnikoff meist in einem schwachsauren Medium vor sich. Während die Bakterien unmittelbar nach ihrer Aufnahme noch normale Formen aufweisen, erscheinen dieselben später wie angefressen und angenagt und zerfallen

vielfach in Körnchen, die, im Gegensatz zu den normalen Individuen, eosinophil sind und sich mit Methylenblau nicht färben. Auch ganz gebliebene Bazillen werden nicht selten in Eosin-Methylenblaupräparaten bezw. Grampräparaten rotgefärbt angetroffen, haben also eine tiefgreifende Veränderung erfahren, welche wohl als Vorstadium ihrer Auflösung aufgefaßt werden muß.

Viel wichtiger als diese immerhin nicht ganz uninteressanten Details der intrazellulären Vorgänge bei der Bakterienauflösung ist jedoch für uns die lange Zeit strittig gewesene Frage, ob die Phagocyten imstande sind, lebende Bakterien im vollvirulenten Zustande aufzunehmen oder ob sich ihre phagocytäre Tätigkeit lediglich auf abgestorbene, durch die Körperflüssigkeiten bereits abgetötete Mikroorganismen beschränkt. Da METSCHNIKOFF Gegensatz zu den meisten deutschen Forschern in den Phagocyten die hauptsächlichste Waffe des Organismus gegenüber den Bakterien und anderen Krankheitserregern sieht, so war es für ihn von größter Wichtigkeit, den Nachweis zu erbringen, daß in der Tat lebende Mikroorganismen in die Phagocyten einzudringen vermögen, und er hat daher große Mühe auf die Feststellung dieser für seine Theorie fundamentalen Tatsache verwendet. MESNIL hat unter seiner Leitung die Immunität gewisser Süßwasserfische gegenüber den Milzbrandbazillen studiert und gefunden, daß zu einem gewissen Zeitpunkt, wo bereits alle Bazillen von den Phagocyten aufgenommen sind, dennoch das betreffende, aus dem Peritoneum stammende Exsudat noch seine vollen infektiösen Eigenschaften besitzt und imstande ist, Meerschweinchen an allgemeiner Milzbrandinfektion sterben zu lassen. Ebenso kann man aus solchen, angeblich nur noch intrazellulär gelagerte Anthraxbazillen enthaltenden Exsudaten auf geeigneten Nährsubstraten noch üppige Milzbrandkulturen erzielen, und zwar bis zu neun Tagen nach der Infektion der Versuchstiere, so daß es also wohl keinem Zweifel unterliegen kann, daß wirklich lebende und virulente Keime in die Phagocyten gelangen. In analoger Weise hat TRAPEZNIKOFF gefunden, daß die weißen Blutkörperchen des Frosches Milzbrandbazillen und Sporen im lebenden Zustande auffressen, wobei die ersteren bald der Auflösung verfallen, während die Sporen noch lange Zeit keimfähig bleiben. Entnimmt man z. B. einem Frosche, der vor längerer Zeit sporenhaltige Milzbrandbazillen injiziert erhalten hat, etwas Lymphe aus dem dorsalen Lymphsack, so kann man die Sporen auf geeigneten Nährböden auskeimen und sich zu vollständig normalen Anthraxkolonien entwickeln sehen. Noch demonstrativer sind jedoch die Versuche, die METSCHNIKOFF mit der SACHAROFFschen Spirille angestellt hat, einem Mikroorganismus, der bei Gänsen eine septikämieähnliche Erkrankung hervorruft und äußerlich eine große Ähnlichkeit mit der Rekurrensspirille besitzt. Man kann nämlich, wenn man spirillenhaltiges Gänseblut in die Bauchhöhle des Meerschweinchens einbringt, die Phagocytose an einem Tröpfchen des Exsudates direkt unter dem Mikroskop beobachten und sehen, wie die Spirillen von den Pseudopodien der Leukocyten — hier sind es die Makrophagen — ergriffen werden. Dabei machen die Mikroorganismen nach der Schilderung METSCHNIKOFFS äußerst heftige Bewegungen, als ob sie der Verfolgung der Phagocyten entgehen wollten. Ja selbst, wenn ein Teil der Spirillen bereits von dem Protoplasma der amöboiden Blutzellen umflossen ist, soll sich der freie Teil derselben noch lebhaft weiterbewegen, und diese Bewegungen sollen

erst dann zur Ruhe kommen, wenn das ganze Spirillum in dem Phagocyten liegt.

Nach alledem scheint also die Frage der intravitalen Aufnahme der Bakterien durch die Phagocyten zweifellos im Sinne METSCHNIKOFFS entschieden zu sein. Damit ist jedoch natürlicherweise durchaus nicht gesagt, daß alle Mikroben im lebenden Zustand von den Freßzellen inkorporiert werden. Es ist vielmehr sicher, daß ein großer Teil derselben bereits extrazellulär geschädigt, getötet, ja bereits in Granula zerfallen sein kann, ehe er in die Phagocyten gelangt. Ob daher der Phagocytose ein wesentlicher Einfluß auf den günstigen Verlauf einer Infektionskrankheit zuzuschreiben ist, läßt sich auf Grund dieser Beobachtungen METSCHNIKOFFS und seiner Schüler nicht einwandfrei entscheiden. Dazu gehört vielmehr der Nachweis, daß einerseits die Phagocytose wirklich quantitativ über die anderen Arten der Bakterienvernichtung, die dem infizierten Organismus zur Verfügung stehen, überwiegt, und daß sich andererseits ein unbedingter Parallelismus zwischen der Ausdehnung der phagocytären Vorgänge und dem Verlauf der Erkrankung konstatieren läßt. Die erste dieser beiden Thesen wird, wie wir bereits gesehen haben, energisch von den deutschen Immunitätsforschern bekämpft, und wir haben in einer unserer früheren Besprechungen eine in neuester Zeit aus dem PFEIFFERschen Institut hervorgegangene Arbeit von RADZIEWSKI näher kennen gelernt, welche gerade das Überwiegen der extrazellulären Bakterienauflösung über die intrazelluläre, innerhalb der Phagocyten sich abspielende, mit besonderer Energie betont.

Hingegen hat METSCHNIKOFF im Verein mit seinen Schülern für den Parallelismus zwischen Phagocytose und Krankheitsverlauf ein ungeheueres Tatsachenmaterial zusammengebracht, dem auch in Deutschland die Anerkennung nicht versagt werden konnte. Selbst KRUSE, der sonst METSCHNIKOFFS Anschauungen durchaus nicht teilt, konnte nicht umhin, in FLÜGGES Handbuch der Mikroorganismen zu betonen, „daß es feststeht, daß der Prozeß der Phagocytose außerordentlich weitverbreitet ist und gerade da regelmäßig sich einstellt, wo die Infektion für den Organismus eine günstige Wendung nimmt, d. h. im relativ unempfindlichen Tier und bei relativ schwachem Virus, während er zu fehlen oder zurückzutreten pflegt bei raschem, siegreichem Verlauf der Infektion“.

Es sei gestattet, diese wichtige Tatsache durch einige Beispiele zu beleuchten.

Wenn man bei einem Kaninchen unter die Haut des einen Ohres abgeschwächte Milzbrandbazillen, ein sog. Milzbrandvakzin, injiziert, unter die Haut des anderen Ohres dieselbe Dosis virulenter Milzbrandbazillen, so ist die lokale Reaktion, die sich auf beiden Seiten einstellt, sehr auffallend verschieden. In dem mit Vakzin infizierten Ohr kommt es zu einem zirkumskripten eiterigen Exsudat mit massenhafter Phagocytose. Am anderen Ohre hingegen beobachtet man nur ein blutig-seröses Exsudat, das keine oder nur sehr wenig Leukocyten enthält und von welchem aus die Allgemeininfektion des Tieres ausgeht. Injiziert man einem Tiere nur das Vakzin, so bleibt die Erkrankung lokalisiert, und — wie METSCHNIKOFF animmt — sind es gerade die Phagocyten, welche der Ausbreitung der Milzbrandbazillen eine unübersteigliche Schranke entgegensetzen. Läßt dieses Beispiel den Einfluß sehr deutlich hervortreten, welchen der Virulenzgrad der infizierenden Mikroorganismen

auf das Zustandekommen der Phagocytose ausübt, so soll das nachfolgende Exempel den Parallelismus zwischen der Unempfänglichkeit einer Tierspezies für einen bestimmten Krankheitserreger und zwischen der Aktivität seiner Phagocyten dartun.

Gegenüber dem Meerschweinchen und Kaninchen, die bekanntlich für Milzbrand außerordentlich empfänglich sind, ist die weiße Ratte durch eine gewisse Resistenz gegenüber diesem Mikroorganismus ausgezeichnet, welche zwar keine absolute ist, aber doch manchmal sehr hohe Grade erreichen kann, so daß man diese Tiere lange Zeit für milzbrandimmun gehalten hat. Zwar hat Behring dazutun gesucht, daß diese Immunität eine lediglich humorale sei, bedingt durch die starke baktericide Kraft des Rattenserums; Metschnikoff hat jedoch beobachtet, daß gerade bei den Ratten eine starke phagocytäre Reaktion gegen die Einimpfung des Anthraxbazillus stattfindet, die jedenfalls viel intensiver ist, als bei den beiden vorgenannten Tierspezies, den Kaninchen und Meerschweinchen. Metschnikoff hält es daher für erwiesen, daß diese starke Beteiligung der Leukocyten — in diesem Falle sind es die Mikrophagen — für das Schicksal der Tiere das Ausschlaggebende sei und daß Kaninchen und Meerschweinchen nur deshalb so empfindlich gegen die Anthraxinfektion sind, weil ihre Phagocyten gewissermaßen nicht den Mut und die Kraft besitzen, die Bazillen erfolgreich anzugreifen.

Es ist wohl überflüssig, noch weitere Beispiele für diesen Parallelismus beizubringen. Alle von Metschnikoff in dieser Richtung angeführten Tatsachen zeigen genau dasselbe Gepräge, und wir könnten nichts anderes tun, als das bereits Gesagte für andere Mikroorganismen und Tierspezies umschreibend zu wiederholen. Dadurch würde aber unsere Darstellung in den Fehler der Eintönigkeit verfallen, ohne dabei irgend an Klarheit zu gewinnen.

Wir wollen vielmehr sofort darangehen, diese Tatsachen kritisch zu beleuchten und zu erwägen, ob dieselben wirklich dafür beweisend sind, was Metschnikoff und seine Schule aus ihnen herausliest. Sucht man dieselben ganz objektiv, ohne jeglichen Versuch einer Interpretation, auszusprechen, so kann man sagen, daß eine gewisse Koinzidenz besteht zwischen dem Grade der phagocytären Vorgänge und der Resistenz der Versuchstiere gegenüber dem betreffenden Krankheitserreger. Welches der beiden koinzidierenden Phänomene jedoch das primäre, welches das sekundäre ist, mit anderen Worten: welches von beiden die Ursache des anderen ist und ob dieselben überhaupt zu einander in einem Kausalitätsverhältnisse stehen — das ist nicht ohne weiteres zu entscheiden und müßte erst besonders untersucht werden, eine Aufgabe, die aller-dings nicht gerade zu den leichtesten gehört.

Metschnikoff nimmt es, wie wir gesehen haben, für erwiesen und selbstvertändlich an, daß die Phagocytose die Ursache, der glückliche Ausgang der Infektionskrankheit hingegen die Wirkung sei. Die meisten deutschen Immunitätsforscher, unter ihnen Kruse und Pfeiffer, kehren jedoch dieses Kausalitätsverhältnis geradezu um und meinen, die Phagocytose trete erst dann ein, wenn das Schicksal der invadierenden Mikroorganismen bereits durch andere — nämlich durch die baktericiden Kräfte — entschieden sei. Da, wie wir gesehen haben, bei resistenten Tierspezies, besonders aber bei immunisierten Tieren, ein sehr ausgedehnter extrazellulärer Bakterienzerfall stattfindet, der an Schnelligkeit die Auflösungsvorgänge bei nichtimmunen

Tieren weitaus übertrifft, so ist es leicht verständlich, warum bei den ersteren, wo in kurzer Zeit große Mengen der Bakterieninhaltsstoffe in Lösung gehen, die Leukocyten rascher angelockt werden, als im letzteren Falle. Das Erscheinen der Phagocyten auf dem Kampfplatze ist nach dieser Auffassung nur ein Symptom für die Tatsache, daß eine starke Bakterienauflösung vor sich geht. Zwar kann, wie KRUSE zugibt, die Phagocytose bereits beginnen, während der Kampf noch tobt, sie erreicht aber ihren Höhepunkt erst nach dem Ende desselben — mit anderen Worten: die Phagocyten spielen nicht, wie METSCHNIKOFF will, die Rolle von Kampfzellen, sondern sie sind die Totengräber, die die Bakterienleichen aufnehmen und forttransportieren. Es ist keine Frage, daß diese unschuldigere Rolle, die die deutschen Autoren den Phagocyten vindizieren, besser mit deren allgemeinem Charakter als Resorptionszellen vereinbar erscheint, als die Rolle der streitbaren Schutztruppen, von welcher METSCHNIKOFF annehmen muß, daß sie von den Leukocyten erst durch eine lange Anpassung im Kampf ums Dasein erworben worden sei.

Um übrigens den Parallelismus von Phagocytose und Krankheitsverlauf noch von einer anderen Seite her zu studieren, haben CANTACUZÈNE und GHEORGIEWSKY, zwei Schüler Metschnikoffs, Versuche an mit Opium behandelten Tieren angestellt, bei welchen die Diapedese der Leukocyten erheblich verzögert ist. Auch hier starben die narkotisierten Tiere regelmäßig an der Infektion, während die Kontrolltiere mit dem Leben davonkommen, und die beiden Autoren betrachten diese Experimente als weitere Stütze für METSCHNIKOFFs Theorie. Bei Lichte besehen, beweisen dieselben jedoch nicht mehr, als daß zwei gleichzeitig einwirkende Schädigungen schlimmer sind als eine einzige und daß dieselben in ihrem Vereine imstande sein können, ein Tier zu töten, das jeder einzelnen von ihnen Widerstand zu leisten vermöchte. Zweifellos ist ja bei der Opiumnarkose nicht nur die Diapedese, sondern sicher auch eine große Zahl anderer feinerer Zellfunktionen gestört, und man kann daher gar nicht beurteilen, welche dieser verschiedenen Störungen an der Herabsetzung der Resistenz der betreffenden Tiere Schuld tragen.

Wie man daher die Sache auch drehen mag, es bleiben stets die beiden gegensätzlichen Auffassungen möglich und denkbar, und die Entscheidung zwischen denselben spitzt sich auf solche Subtilitäten hin zu, daß es wohl kritischer ist, sich vorderhand reserviert zu verhalten und einzugestehen, daß die Frage noch nicht spruchreif ist, trotz der unzähligen Untersuchungen, die über dieselbe angestellt wurden.

Literatur.

METSCHNIKOFF, Die Immunität bei Infektionskrankheiten, übersetzt von MEYER, 1902.
MASSART und BORDET, Journ. p. p. la Soc. Roy. Bruxelles 1890.
LEBER, Fortschritte der Medizin, 1888.
PIERRALLINI, Ann. de l'inst. Pasteur, 1897.
RÖMER, Berl. klin. W., 1891; Virchows Arch., 1892.
EHRLICH und LAZARUS, Die Anatomie, 1898.
PLATO, Archiv f. mikroskopische Anatomie, 1900.
TRAPEZNIKOFF, Ann. de l'inst. Pasteur, 1891.
v. BEHRING, Zentralblatt f. klin. Med., 1888.
CANTACUZÈNE, Ann. de l'inst. Pasteur, 1898.
GHEORGIEWSKY, Ann. de l'inst. Pasteur, 1899.

VIII. Die bactericiden und globuliciden Wirkungen der Körperflüssigkeiten I.

Wir haben in einer der letzten Vorlesungen gesehen, daß ein nicht unbeträchtlicher Teil der Mikroorganismen, welche sich im Verlaufe von Infektionskrankheiten im Tierkörper entwickeln und vermehren, daselbst einem extrazellulären Zerstörungs- und Auflösungsvorgang unterliegt, der auch dann stattfindet, wenn die Mikroorganismen in ihrem Kampfe mit dem Makroorganismus den Sieg davontragen und das erkrankte Individuum zugrunde richten. Da in den Reinkulturen solcher Mikroorganismen ein derartiger rapider Zellverfall, wenigstens in den ersten Tagen, wo die Ernährungsbedingungen für die Bakterien noch günstige sind und schädliche Stoffwechselprodukte noch nicht in größerer Menge gebildet wurden, nicht zu beobachten ist, so ist es klar, daß die besonderen biologischen Verhältnisse, die im Tierkörper obwalten, für diese Bakterienvernichtung verantwortlich zu machen sind, und wir müssen uns daher die Frage vorlegen, worin denn diese Verhältnisse bestehen und was wir als Ursache der beobachteten bactericiden Wirkungen anzusehen haben. Es hat diese Frage für uns eine um so größere Bedeutung, als dieselbe, wie wir noch sehen werden, aufs innigste mit dem Problem der Immunität verknüpft erscheint.

Da, wie gesagt, der Bakterienzerfall im Tierkörper zum großen Teil extrazellulär vor sich geht, also in der lokal angesammelten Exsudationsflüssigkeit bezw. im Blutserum, so lag es nahe, diese beiden Flüssigkeiten auch extra corpus, in vitro auf Bakterien einwirken zu lassen und festzustellen, ob auch in diesem Falle eine Abtötung und Auflösung derselben eintritt. In der Tat hat man sich schon seit langem bemüht, bei den verschiedenen Körpersäften bakterienfeindliche Eigenschaften, bactericide Wirkungen festzustellen. Wir wollen den historischen Entwicklungsgang dieses Forschungsgebietes hier nicht im einzelnen darlegen, sondern nur hervorheben, daß sich die ersten eingehenden Studien über die bactericide Kraft des Blutes an die Namen von Fodor, Nutall und Buchner knüpfen, im übrigen aber versuchen, die wichtigsten sichergestellten Tatsachen in Kürze wiederzugeben.

Die Methodik derartiger „bactericider Versuche" gestaltet sich im allgemeinen recht einfach. Einige Kubikzentimeter der zu prüfenden Flüssigkeiten werden mit einer bestimmten Menge einer Bakterienaufschwemmung, die entweder mittels sterilisierter Pipette oder mittels kalibrierter Öse entnommen wird, versetzt, und es werden sofort von dem gut durchgeschüttelten Gemische Gelatine- oder Agarplatten gegossen, um die Größe der anfänglichen Bakterienaussaat zu bestimmen. Vorteilhaft ist es dabei, gleichzeitig zur Kontrolle dieselbe Bakterienmenge in einen guten Nährboden, wie Bouillon, zu übertragen und

von demselben in gleicher Weise Platten anzulegen, eine Vorsichtsmaßregel, deren Sinn noch später klar werden wird. Dann werden die infizierten Flüssigkeiten in den Brutschrank gebracht und in verschiedenen Zeitintervallen, 1/2, 1, 2, 4 Stunden usw. neuerdings nach der Plattenmethode auf ihren Keimgehalt untersucht. Nach 24 bezw. 48 Stunden werden dann die Platten, auf denen die ausgesäten Keime zu makroskopisch sichtbaren Kolonien herangewachsen sind, entweder im WOLFFHÜGELschen Zählapparat unter Zuhilfenahme der Lupe durchmustert oder aber nach NEISSER unter dem Mikroskope bei schwacher Vergrößerung gezählt.

Da während des Zeitraums, welchen die infizierten Flüssigkeiten im Brutschranke verweilen, nicht nur eine Abtötung von Mikroorganismen vor sich geht, sondern gleichzeitig auch eine mehr oder minder lebhafte Teilung und Vermehrung stattfindet, so ist es klar — und wurde auch bereits bei einer anderen Gelegenheit hervorgehoben — daß die auf dem eben geschilderten Wege erhaltenen Keimzellen kein direktes Bild von dem absoluten Werte des Bakterienzerfalls liefern, sondern nur anzeigen, um wieviel die Zerstörung der Keime deren Vermehrung überwiegt. Beispielsweise könnte also in dem Falle, wo die Keimzahl dauernd sich auf gleicher Höhe erhält, wo also ein bakterizider Effekt scheinbar nicht vorhanden ist, dennoch ein sehr beträchtliches Sterben unter den Bakterien stattgefunden haben, das aber durch eine ebenso rasche Vermehrung derselben verdeckt würde. Ergeben die Versuche jedoch eine deutliche Keimabnahme, so ist es im allgemeinen wohl zweifellos, daß eine starke Abtötung der Bakterien stattgefunden haben muß, die wegen der gleichzeitig eingetretenen Keimvermehrung sogar noch größer sein muß, als aus dem Resultate der Plattenzählung direkt abzulesen ist, und in diesem Sinne kann die Plattenmethode sehr gut als Kriterium für die baktericide Kraft der betreffenden zu prüfenden Flüssigkeiten gelten.

Um eine ungefähre Vorstellung von dem Verlaufe eines derartigen baktericiden Experimentes zu geben, habe ich in der beistehenden kleinen Tabelle einige Versuchsprotokolle wiedergegeben, welche BUCHNER in seiner grundlegenden Arbeit über die bakterienfeindlichen Wirkungen des Blutes niedergelegt hat.

Substrat	Aussaat	Kolonienzahl		
		sofort nach Impfung	nach 2 Stunden	nach 5 1/2 Stunden
Hund, Peptonblut	Typhusbaz.	1253	129	0
		4340	136	1
		4510	68	2
Defibriniertes Kaninchenblut	Milzbrandbaz. sporenfrei	284	53	8
		512	21	8
		375	12	0
Kaninchenserum	Milzbrandbaz.	3326	5	0
	Typhusbaz.	1162	29	0
	Schweinerotlaufbaz.	504	471	791

Wie wir aus dieser Zusammenstellung entnehmen können, hat sowohl das Peptonblut, d. h. Blut von Tieren, welche eine Peptoninjektion erhalten hatten, um die Gerinnbarkeit desselben aufzuheben, als auch defibriniertes Blut und Blutserum eine ziemlich starke bakterieide Wirkung auf Milzbrand- und Typhusbazillen ausgeübt, während die Schweinerotlaufbazillen keine Keimverminderung erkennen ließen. Damit nun die keimtötenden Kräfte der tierischen Gewebssäfte möglichst deutlich in Erscheinung treten können, müssen eine Reihe von Bedingungen erfüllt sein, auf welche wir jetzt etwas näher eingehen müssen.

Es ist selbstverständlich, daß die Zahl der Mikroorganismen, die durch eine bestimmte Serummenge abgetötet werden kann, eine ganz bestimmte und beschränkte ist und daß bei Überschreitung einer gewissen Aussaatgröße nach oben ein baktericider Effekt nicht mehr oder wenigstens nicht mehr so deutlich auftreten wird. Auch für diesen Einfluß der Aussaatgröße für den Ausfall der baktericiden Versuche sei ein Beispiel aus BUCHNERS Arbeit angeführt.

Aussaatmenge Typhusbazillen	Kolonienzahl			
	sofort	nach 3 Std.	nach $6^1/_2$ Std.	nach 48 Std.
Groß	14 273 12 398 18 938	50 49 52	10 4 7	∞ ∞ ∞
Mittel	530 539 525	11 12 6	1 3 6	0 0 0
Klein	78 82 62	6 13 9	2 6 2	0 0 0

Dasselbe lehrt uns, daß zwar nach $6^1/_2$ Stunden auch bei den Röhrchen, welche mit großen Bakterienmengen (Bact. typhi) beschickt worden waren, der Keimgehalt ganz beträchtlich gesunken ist, so daß sich um diese Zeit kein wesentlicher Unterschied gegenüber den Proben mit geringer Einsaat bemerken läßt. Ganz kolossal ist jedoch der Unterschied nach 48 Stunden. Die Proben mit kleiner oder mittlerer Aussaat waren vollkommen steril geworden, es hatte also eine vollkommene Abtötung der Typhusbakterien stattgefunden; bei jenen Proben hingegen, welche mit großen Bakterienmengen beschickt worden waren, war auf das anfängliche Stadium der Keimverminderung eine ausgiebige Vermehrung erfolgt, so daß nach 48 Stunden die Zahl der auf den Platten zur Entwicklung gekommenen Kolonien nicht mehr bestimmbar war. Hätte man die Größe der Bakterieneinsaat noch weiter gesteigert, so wäre zweifellos das Stadium der Keimverminderung immer weniger deutlich ausgeprägt gewesen, bis schließlich von Anfang an nur eine Keimvermehrung zur Beobachtung gekommen wäre. *Ein bestimmtes quantitatives Verhältnis zwischen Bakterienmenge und Serummenge muß also eingehalten werden, um das Optimum der baktericiden Wirkung zu erhalten.*

Eine zweite Bedingung ist die, daß das baktericide Medium auch in genügend innige Berührung mit den Mikroorganismen treten kann.

Buchner hat dies durch einen sehr instruktiven Versuch illustriert. In zwei mit gleichen Serummengen beschickte Röhrchen wurden je ein Tropfen einer Bakterienaufschwemmung eingebracht, und zwar in das eine Röhrchen direkt, in das andere in der Weise, daß derselbe zunächst auf ein steriles Wattebäuschchen aufgetropft wurde, welches dann in die Flüssigkeit eingetaucht wurde. Während das erstere der beiden Röhrchen eine sehr beträchtliche Wirkung erkennen ließ, war in dem zweiten sogar eine Keimvermehrung eingetreten; offenbar kann in den engen Maschenräumen des Wattebausches die baktericide Flüssigkeit nicht genügend frei zirkulieren, so daß also nur eine ganz geringe Serummenge mit den Bakterien in Berührung kommt, welche zu deren Abtötung bei weitem nicht hinreicht. Eine ähnliche Erklärung dürfte auch die vielfach bestätigte Tatsache finden, daß an Seidenfäden angetrocknete Milzbrandbazillen im Gegensatz zu den freiliegenden in baktericiden Serum ohne jede Behinderung zum Auswachsen kommen können; nicht nur die in den kapillaren Spalten des Fadens gelegenen Keime, sondern auch die an der Außenseite desselben klebenden werden an der Seide, wie Lingelsheim sich ausdrückt, eine gewisse Rückendeckung erfahren, welche sie vor der Serumwirkung zu schützen vermag. Endlich sei noch bemerkt, daß starke Agglutination der Bakterien ebenfalls einen gewissen Schutz für die zentral gelegenen Keime darbieten dürfte.

Ein weiterer wichtiger Faktor für den Verlauf baktericider Versuche ist der Nährstoffgehalt der betreffenden Flüssigkeit. Es ist ja einleuchtend, daß die Mikroorganismen bei ihrer großen Anpassungsfähigkeit an die verschiedensten ungünstigen Lebensbedingungen um so leichter die Schädigungen baktericider Flüssigkeiten überstehen werden, je günstiger gleichzeitig ihre Ernährungsverhältnisse liegen, je bessere Nährstoffe sie vorfinden. In der Tat kann man baktericide Sera durch Zusatz von Peptonlösungen und dergleichen zu günstigen Nährsubstraten für die Bakterien machen, wofür wieder ein Versuch Buchners angeführt werden mag.

Substrat	Kolonienzahl (Typhusbazillen)		
	sofort	nach 2 Stunden	nach $4^3/_4$ Stunden
1 ccm Serum + 9 ccm NaCl	1080	1	0
1 ccm Serum + 3 ccm Peptonlös. + 6 ccm NaCl.	1130	1555	2575
1 ccm Serum + 6 ccm Peptonlös. + 3 ccm NaCl	720	7685	783 000

Bakterienfeindliche und ernährende Wirkungen können also trotz ihrer Gegensätzlichkeit gleichzeitig in demselben Substrat nebeneinander bestehen, ein Satz, der in seinen Konsequenzen wieder auf jene bereits mehrfach hervorgehobene Tatsache hinführt. daß neben dem Absterben von Keimen in baktericiden Flüssigkeiten auch eine Vermehrung stattfindet. Es ist dies um so weniger zu verwundern, als wir ja wissen, daß die Bakterien einer Kultur durchaus nicht alle gleiche Beschaffenheit besitzen, sondern verschiedene Alters- und Resistenzstufen darstellen — die sich, nebenbei gesagt, auch durch

ihre verschiedene Affinität zu den Farbstoffen unterscheiden — so daß also ein Teil derselben der schädigenden Wirkung des Serums erliegt, ein anderer Teil jedoch in den nährenden Eigenschaften der Flüssigkeit genügende Förderung findet, um die Schädigung mit Erfolg zu überstehen.

Ähnlich wie ein Nährstoffzusatz zum Serum wirkt nach Buchner mehrfaches Gefrierenlassen und Wiederauftauen von Blut, welches hierdurch lackfarben wird und seine baktericide Wirkung einbüßt, indem Substanzen aus den Erythrocyten austreten, welche das Bakterienwachstum befördern. Zellfreies Serum hingegen wird durch diese Prozeduren in seiner Wirksamkeit gar nicht beeinflußt: stellt ja doch das Einfrieren der Sera sogar das beste Mittel dar, um ihre Aktivität zu konservieren.

Bemerkt sei übrigens, daß der Einfluß der Nährkraft des betreffenden Substrates auf die baktericide Wirkung nicht nur beim Serum hervortritt, sondern auch bei anorganischen und organischen Desinfektionsmitteln bekannter Konstitution zu beobachten ist, also ein ganz allgemein gültiges Phänomen darstellt. So hat z. B. Buchner festgestellt, daß die tötende Wirkung des Natriumsalizylates mit wachsendem Zusatz nährender Stoffe allmählich erlahmt. Diese Art von Abschwächung der Wirkung bakterienfeindlicher Stoffe darf natürlich nicht mit derjenigen verwechselt werden, bei welcher das Desinfiziens selbst mit den Nährstoffen eine Verbindung eingeht und dadurch unwirksam gemacht wird, wie das z. B. für das Sublimat bekannt ist.

Wodurch kann nun die baktericide Wirkung des Serums beeinflußt werden? Auch über diese Frage hat Buchner eine Reihe wichtiger Aufschlüsse gegeben, die zugleich einen Anhaltspunkt für die Natur dieser Wirkungen geliefert haben.

Zunächst hat Buchner festgestellt, daß Kaninchenserum, dessen alkalische Reaktion durch Essigsäurezusatz abgestumpft worden war, seine bakterizide Kraft gegen Typhusbazillen ganz unverändert bewahrt hat, daß die letztere also nicht direkt und ausschließlich durch den Alkaligehalt des Serums bedingt sein kann. von Lingelsheim, der diese Beobachtung bestätigen konnte, hat jedoch gezeigt, daß die tötende Wirkung des Serums gegenüber den Anthraxbazillen sich in dieser Beziehung anders verhält und durch die Neutralisierung erheblich herabgesetzt wird, so daß also jedenfalls eine allgemein gültige Beziehung zwischen Alkaleszenz und baktericider Wirkung nicht besteht und die Bedeutung derselben für jedes Serum und jede Bakterienart gesondert festzustellen wäre.

Weitere Experimente Buchners haben dann gezeigt, daß weder der Kohlensäure- noch der Sauerstoffgehalt des Serums einen Einfluß auf dessen Baktericidie ausübt, daß hingegen der Salzgehalt von allergrößter Bedeutung für die keimtötende Wirkung ist. Unterwirft man nämlich aktives Serum der Dialyse, so geht dasselbe seiner Wirksamkeit vollkommen verlustig, ein Effekt, den man auch durch Verdünnung mit destilliertem Wasser erzielen kann. Verdünnt man das Serum hingegen mit physiologischer Kochsalzlösung oder dialysiert man dasselbe nicht gegen reines Wasser, sondern ebenfalls gegen 0,7 % Salzlösung, so bleibt die baktericide Kraft des Serums vollkommen erhalten. Welcher Art diese nicht zu bestreitende Bedeutung der Salze für die baktericiden Wirkungen ist, darauf werden wir noch zurückzukommen haben.

Endlich hat Buchner den Einfluß der Erwärmung auf die bakterienfeindlichen Eigenschaften des Serums untersucht und in Überein-

stimmung mit einer früheren Beobachtung NUTTALLS gefunden, daß längere Erhitzung auf 55—60° die keimtötenden Wirkungen vollkommen aufhebt oder, wie man sich mit einem allgemein angewendeten Terminus technicus ausdrückt, das Serum inaktiviert. Auch mit diesem merkwürdigen Vorgange, der in der theoretischen Immunitätslehre eine große Bedeutung erlangt hat, werden wir uns noch zu beschäftigen haben.

Bis jetzt haben wir die Tatsachen der baktericiden Serumwirkungen lediglich beschreibend dargestellt und mit Absicht keinerlei Deutungs- und Erklärungsversuche einfließen lassen. Es sind daher die bisher mitgeteilten Angaben über die Baktericidie lediglich als Ausdruck der beobachteten Tatsachen anzusehen und sind als solche frei von jedem Hypothesenwerk. Man hat sich jedoch begreiflicherweise frühzeitig veranlaßt gesehen, weiter in die Analyse dieser Erscheinungen einzudringen und nach einer Erklärung derselben zu suchen, welche über die bei denselben ins Spiel kommenden Kräfte Aufschluß geben sollte.

Hier beginnen nun sofort die Meinungsdifferenzen. Wir wollen hier nicht eine historische Entwicklung all der Streitfragen geben, die sich an das Problem der baktericiden Wirkungen anknüpfen — wir wollen vielmehr die beiden heute noch einander gegenüberstehenden Standpunkte in Kürze darzulegen versuchen und dann erwägen, welcher von denselben am meisten Wahrscheinlichkeit für sich in Anspruch nehmen kann und mit den Tatsachen am besten übereinstimmt.

Die eine Auffassung der beschriebenen Phänomene, welche BAUMGARTEN und seine Schule, sowie den Botaniker A. FISCHER zu Verfechtern hat, basiert ungefähr auf folgenden Überlegungen. Wie andere zellige Gebilde, so stellen auch die Bakterien ein von einer semipermeablen Membran umgebenes osmotisches System dar, das sich zwar innerhalb gewisser Grenzen an osmotische Schädigungen durch seine vitalen Regulationsvorrichtungen akkomodieren kann, bei Überschreitung dieser Grenzen hingegen zugrunde geht.

Nach FISCHER zerfallen nun die Bakterien mit Rücksicht auf ihr osmotisches Verhalten zu den anorganischen Salzen, Zuckerlösungen usw. in zwei Gruppen, als deren Repräsentanten der Milzbrandbazillus einerseits, der Choleravibrio andererseits aufgeführt werden. Die eine Gruppe umfaßt die permeablen Arten, deren Protoplasma bezw. Membran also für die genannten Stoffe vollkommen durchgängig ist (Bac. anthracis, subtilis, mesentericus, proteus. Sarcinen, Staphylokokken, wahrscheinlich Tuberkel- und Diphtheriebazillen). Die zweite Gruppe hingegen ist die der impermeablen Arten, deren Wandung dem Durchtritt der Salze einen mehr oder weniger bedeutenden Widerstand entgegensetzt und welcher der Vibrio Cholerae, die Spirillen, Bact. typhi, coli, pyocyaneus usw. angehören.

Diese beiden Gruppen von Mikroorganismen müssen sich nun osmotischen Störungen gegenüber, die durch Konzentrationsänderungen ihres umgebenden Mediums bedingt sind, sehr verschieden verhalten. Die permeablen Arten werden wegen der leichten Passierbarkeit ihrer Membran in Lösungen, deren osmotischer Druck weit von ihrem eigenen entfernt ist, rasch Salze aus der Umgebung aufnehmen bezw. an dieselbe abgeben und auf diese Weise schnell wieder ins osmotische Gleichgewicht mit der Umgebung gelangen, ohne schwerere Schädigungen davonzutragen. Es sind eben, wie sich FISCHER ausdrückt, in Lösungen aller Stoffe, für die die betreffende Bakterienart ganz permeabel ist, rein osmotische Störungen vollkommen ausge-

schlossen. Von solchen Konzentrationen, bei welchen Giftwirkungen, Eiweißfällungen u. dgl. nicht mehr rein osmotische Vorgänge stattfinden, muß natürlich hier abgesehen werden.

Anders die impermeablen Arten. Werden solche in hyperosmotische Flüssigkeiten eingebracht, so kann ein Ausgleich der osmotischen Druckverhältsisse innerhalb und außerhalb der Zelle nicht durch Salzwanderung zustande kommen, für welche die Zellmembran eben nicht befähigt ist. Hingegen tritt Wasser aus dem Bakterieninhalte aus, und zwar so lange, bis die Salzkonzentration im Innern entsprechend zugenommen hat und das osmotische Gleichgewicht wiederhergestellt ist. Da bei diesem Wasseraustritt oft eine Schrumpfung und Ablösung des Protoplasmas von der Zellmembran stattfindet, so hat man diesen Vorgang als Plasmolyse beschrieben. Die bei manchen Bakterien so häufig zu beobachtenden „Polfärbungen", bei welchen die tingible Substanz an die beiden Pole des Stäbchens gerückt ist, während das Zentrum hell und farblos erscheint, sind nichts anderes als der Ausdruck einer Plasmolyse, die meist dadurch zustande kommt, daß beim Eintrocknen der auf das Deckgläschen ausgestrichenen bakterienhaltigen Flüssigkeit eine allmähliche Konzentrationserhöhung und damit eine Zunahme des osmotischen Druckes stattfindet. Wenn auch diese plasmolytischen Veränderungen der Mikroorganismen zweifellos unter günstigen Umständen wieder zurückgehen können, so stellen sie doch sicher eine nicht unbeträchtliche Schädigung des Zellebens dar und können bei höheren Graden sogar zum Absterben der Bakterien führen.

Es kann aber auch geschehen, daß unter dem Einfluß des hohen osmotischen Außendruckes doch langsam Salz in die wenig permeable Zelle eindringt, und zwar allmählich in solcher Menge, daß es im Innern zu einer kolossalen Drucksteigerung kommt, welche die Membran sprengt und den Protoplasmainhalt in Form einer Kugel hervorpreßt — ein Vorgang, der natürlich von noch größerer Gefahr für das Bakterienleben begleitet ist. Fischer bezeichnet denselben als Plasmoptyse. Bei manchen Mikroorganismen, wie bei Choleravibrionen, tritt die Plasmoptyse als eine häufig in älteren Kulturen zu beobachtende Involutionserscheinung auf; auch das bereits mehrfach erwähnte Pfeiffersche Phänomen wird von Fischer als eine besonders lebhafte Plasmoptyse aufgefaßt.

Nun können aber osmotische Störungen noch auf andere Weise bei den Bakterien zustande kommen, als durch brüske Konzentrationsänderungen des umgebenden Mediums, nämlich durch eine plötzliche Änderung der Permeabilität ihrer Membran, wie eine solche durch manche Chemikalien hervorgerufen wird. Besonders scheinen in dieser Beziehung schwache Säuren und Alkalien eine Rolle zu spielen, welche ja auch bei den Zellen höherer Pflanzen die Permeabilität ganz bedeutend erhöhen und dadurch bewirken, daß dieselben ihre Plasmolysierbarkeit vollkommen verlieren. Zweifellos muß eine derartige Alteration der normalen osmotischen Konstanten des Systems von schweren nutritiven Störungen begleitet sein, die sich zum mindesten in starker Schwächung und äußerster Empfindlichkeit gegen die geringfügigsten Schädigungen dokumentieren, welche im gesunden Zustand anstandslos überwunden werden.

Aus dieser kurzen Abschweifung von unserem Thema dürfte klar geworden sein, daß in der Tat osmotische Störungen, sei es, daß dieselben als Konzentrationsänderungen der umgebenden Flüssigkeit oder

als Permeabilitätsänderungen der Bakterienmembran auf die Mikroorganismen einwirken, zweifellos imstande sein können, dieselben schwer zu schädigen und selbst zu vernichten. Wir haben nun nur noch die Anwendung auf die Verhältnisse zu machen, die bei den baktericiden Experimenten mit Serum oder anderen Gewebsflüssigkeiten bestehen.

Der Gang dieser Versuche erfordert, wie wir bereits gesehen haben, einen zweimaligen Wechsel des Nährsubstrates, in welchem sich die Mikroorganismen befinden. Zuerst werden nämlich die Bakterien von dem Kulturmedium, auf welchem sie sich entwickelt hatten, in das betreffende zu prüfende Serum übertragen, von diesem aber nach einiger Zeit wieder auf unsere Nährböden behufs Anlegung von Plattenkulturen zurückgebracht.

Nun entspricht der osmotische Druck des Blutserums nach HAMBURGER ungefähr einer 0,92 prozentigen Kochsalzlösung. Unsere Nährbouillon, die in gewöhnlicher Weise, unter Zusatz von 0,5 % Kochsalz hergestellt wird, besitzt hingegen nach Analysen von v. LINGELSHEIM eine osmotische Spannung, entsprechend einer 0,67 prozentigen Kochsalzlösung. Bei dem Wechsel des umgebenden Mediums, welchen die Bakterien im Verlaufe des baktericiden Experimentes erfahren, haben dieselben also beide Male eine Konzentrationsänderung entsprechend 0,25 % = (0,92 — 0,67) Kochsalz zu überstehen, und es fragt sich nun, ob diese Konzentrationsänderung hinreicht, um den baktericiden Effekt des Serums zu erklären, wie BAUMGARTEN und FISCHER behaupten. v. LINGELSHEIM hat zur Entscheidung dieser Frage eine große Reihe sehr sorgfältiger Experimente angestellt, von welchen wir hier nur das Ergebnis anführen können, daß die bakteriziden Wirkungen von Salzlösungen nur bei sehr geringer Aussaat mit denen des Serums zu vergleichen sind, daß hingegen bei Verwendung etwas reichlicherer Bakterienmengen die Keimverminderung durch Salzlösung ganz in den Hintergrund tritt, meist sogar in Keimvermehrung umschlägt, während die baktericide Serumwirkung sehr deutlich zutage tritt. Noch deutlicher geht die Unzulänglichkeit dieses osmotischen Erklärungsversuches aber aus der Tatsache hervor, daß Erhöhung des Salzgehaltes baktericider Sera — sei es, daß dieselbe durch Einengung oder durch Zusatz von Blutsalzen bewirkt wird — nicht, wie es die Theorie erfordern würde, die baktericide Kraft des Serums vermehrt, sondern im Gegenteil beträchtlich herabsetzt und sogar vollkommen aufheben kann, obwohl der Konzentrationssprung, dem die Bakterien bei ihrer zweimaligen Überimpfung unterworfen sind, hierbei ein noch viel größerer ist, als bei Verwendung unveränderten Serums. In dieser Form ist also die osmotische Theorie der baktericiden Wirkungen nicht aufrecht zu erhalten, und FISCHER hat in seinen Vorlesungen über Bakterien nunmehr selbst zugegeben, daß er die Bedeutung dieser osmotischen Störung, die durch die Konzentrationsdifferenzen zwischen Serum und Kulturmedium bedingt sind, früher erheblich überschätzt habe.

Um so größeres Gewicht legt jedoch FISCHER auf die zweite Art osmotischer Schädigungen, die wir früher kennen gelernt haben, nämlich auf die Permeabilitätsänderung der Bakterienmembran. Das Serum enthält nämlich eine innerhalb ziemlich weiter Grenzen schwankende Menge alkalisch reagierender Salze, welche das Protoplasma und die Wandung der Bakterien permeabel machen sollen, ihren Turgor herabsetzen und dadurch das osmotische System stören sollen. Durch das

Alkali entturgorisiert, wie sich FISCHER ausdrückt, „können die Bakterien nicht mehr wachsen und sterben, weil das zum Leben unentbehrliche osmotische System vernichtet ist". Daß den Alkalien in der Tat eine derartige deletäre Wirkung auf Bakterien zukommen kann, geht aus der Tatsache hervor, daß Milzbrandbazillen, die in 0,92 proz. Kochsalzlösung keine Schädigung erfahren, durch Zusatz der geringen Menge von 0,04 % Soda abgetötet werden können. Da die alkalische Reaktion des Blutes etwa 0,1—0,2 % Na_2CO_3 entspricht, so wäre es also auf den ersten Blick durchaus nicht unplausibel, mit FISCHER die Serumwirkung lediglich als Alkaliwirkung aufzufassen*).

Bei näherer Betrachtung stellen sich jedoch auch dieser modifizierten osmotischen Theorie nicht unbeträchtliche Schwierigkeiten gegenüber. Daß die Aufhebung der Serumalkaleszenz nicht konstant und nicht allen Bakterienarten gegenüber von einer Abnahme der baktericiden Wirkung gefolgt ist, haben wir bereits früher hervorgehoben. Weit schwerwiegender ist jedoch, daß die genannte schädigende Wirkung der Alkalien überhaupt nur in nährstoffreier Lösung zutage tritt, daß hingegen eine entsprechend hohe Alkaleszenz im Serum an und für sich nicht baktericid wirkt, da ein Zusatz der alkalisch reagierenden Blutsalze sogar die abtötende Fähigkeit des Serums aufzuheben vermag. Die Alkaleszenz des Serums kann daher kaum die Ursache der baktericiden Wirkung sein, wenn auch ihr Einfluß auf dieselbe ohne Zweifel zugegeben werden muß, und so kann uns denn die osmotische Theorie auch in ihrer erneuten Fassung keine befriedigende Deutung dieser Phänomene geben. Wenn zwar auch nicht behauptet werden kann, daß dieselbe mit voller Sicherheit experimentell widerlegt sei, so geben doch die Schwierigkeiten, die sich ihrer konsequenten Durchführung entgegenstellen, die Berechtigung, auch die zweite — der historischen Entwicklung nach ältere — Theorie der baktericiden Wirkung kennen zu lernen und ihre Leistungsfähigkeit zu prüfen.

Es ist seit langem bekannt, daß im Blute und in den Gewebssäften eine Reihe wirksamer Substanzen zirkulieren, die man allgemein als Fermente anzusprechen gewohnt ist. So spricht man von einem glykolytischen, d. i. zuckerzerstörenden, von einem amylolytischen, Stärke verzuckernden, von einem lipolytischen, d. i. fettspaltenden Blutfermente, wozu noch tryptische, peptische Fermente usw. hinzukommen. Es ist daher von vornherein gewiß nicht unplausibel, auch die baktericiden Serumwirkungen auf derartige aktive Substanzen zurückzuführen, und in der Tat hat BUCHNER die Hypothese aufgestellt, daß aktive Eiweißkörper oder — eine Auffassung, der er sich später zuneigte — direkt proteolytische Fermente die Ursache der Bakterienabtötung durch die Körpersäfte darstellen. Um die wichtige Rolle, welche diesen Fermenten im Kampfe des Organismus gegen die Infektionserreger zukommen müßte, auch äußerlich durch einen Namen zu charakterisieren, bezeichnete BUCHNER diese hypothetischen wirksamen Stoffe als Alexine oder Schutzstoffe, und seine Theorie hat daher ganz allgemein den Namen Alexintheorie erhalten. — In der Tat sind nun eine Reihe von Eigentümlichkeiten, die wir bei der Betrachtung der baktericiden Wirkungen gelernt haben, mit der Annahme fermentativer Prozesse recht gut vereinbar. Die große Empfindlichkeit der wirksamen Substanzen des Serums gegen Erhitzung, ihre Inaktivierbarkeit, ist eine

*) Lange vor FISCHER hat bereits BEHRING den hohen Alkaligehalt des Rattenserums für seine starke baktericide Wirkung verantwortlich zu machen gesucht.



Eigenschaft, die wir bekanntlich in ausgedehntem Maße bei den Enzymen zu beobachten Gelegenheit haben. Wir wissen ferner, daß die fermentativen Wirkungen, ebenso wie die baktericiden, an die Anwesenheit gewisser Neutralsalze gebunden sind, jedoch durch einen Überschuß derselben gehemmt werden. Endlich ist ja der Einfluß der chemischen Reaktion auf den Verlauf der fermentativen Prozesse — man denke an die Pepsin- und Trypsinverdauung — eine ganz allgemein bekannte Tatsache und ist daher von diesem Gesichtspunkt aus betrachtet durchaus nicht merkwürdig oder verwunderlich, wenn, wie wir gesehen haben, manche baktericide Wirkungen des Serums an alkalische Reaktion geknüpft erscheinen.

Nur eine Tatsache erscheint FISCHER mit der Annahme eines besonderen wirksamen Stoffes, eines Alexins, unvereinbar, und wir müssen daher auf dieselbe kurz eingehen. Jedes Gift oder Ferment — so meint FISCHER — das in einer bestimmten Zeit, etwa in einer Stunde, x Bakterien zu vernichten vermag, muß a fortiori imstande sein, in der gleichen Zeit die geringere Zahl von $\frac{x}{3}$ abzutöten.

Nun begegnet man aber manchmal bei baktericiden Versuchen Verhältnissen, wie sie etwa in der beiliegenden Tabelle zu beobachten sind.

Versuch mit defibriniertem Blut. Aussaat: Choleravibrionen.

	sofort	nach 2 Stunden	in 2 Stunden abgetötet
I	9 154	2 065	7 089
II	24 800	11 481	13 319
III	40 096	19 203	26 893

Obwohl, wie aus derselben zu entnehmen ist, im Versuch III, also bei sehr großer Bakterienaussaat, 26893 Choleravibrionen vernichtet wurden, zeigte sich die gleiche Blutmenge doch nicht imstande, die ungefähr dreimal geringere Aussaat des Versuches I vollkommen abzutöten Es wurden vielmehr in diesem Falle nur 7089 Vibrionen zerstört. Dieser Widerspruch erscheint FISCHER so fundamental, daß er allein schon genüge, um das Alexin in den umfangreichen Kodex jener nicht bestehenden „ine“ zu verweisen, mit der die namensfreudige Forschung der letzten Jahre uns beschenkt habe.

Dennoch ist dieser Widerspruch nur ein scheinbarer. v. LINGELSHEIM macht mit vollem Recht darauf aufmerksam, daß das in Rede stehende Phänomen durchaus nicht die Regel bei baktericiden Versuchen darstellt, sondern besonders dann zustande kommt, wenn, wie in dem oben speziell angeführten Falle, die keimtötende Kraft des Serums eine sehr geringe ist. Da nun, wie wir bereits mehrfach betont haben, das Bakterienmaterial in einer Kultur durchaus nicht einheitlich und homogen ist, sondern sich in derselben neben widerstandsfähigeren Exemplaren stets auch schwächlichere und empfindlichere Individuen vorfinden, so ist klar, daß einem wenig wirksamen Serum gegenüber nur die letzteren gefährdet erscheinen, die vollkräftigen Exemplare hingegen von der Schädigung verschont bleiben werden. Da nun aber weiterhin bei großer Bakterienaussaat naturgemäß auch eine größere Zahl derartiger dekrepider Individuen in das Serum übertragen wird, als bei kleiner Aussaat, so ist es eigentlich ganz selbstverständlich, daß im ersteren Falle mehr Keime abgetötet werden müssen, als im letzteren, und der fundamentale Widerspruch,

den FISCHER in dieser prozentuellen Abtötung gegenüber der Alexintheorie zu sehen glaubte, löst sich somit in vollkommen befriedigender Weise auf.

Noch deutlichere Anhaltspunkte für die Existenz besonderer bactericider Substanzen, als sie die eben erwähnten mannigfachen Analogien mit den Fermenten zu liefern vermochten, hat jedoch das Studium einer zweiten Eigenschaft des Serums zutage gefördert, welche in vielen Punkten große Ähnlichkeit mit seinen keimtötenden Fähigkeiten aufweist, einer eingehenden Analyse jedoch viel leichter zugänglich erscheint: das Studium der hämolytischen Serumwirkungen.

Wie man seit langem weiß, besitzt das Blutserum vieler Tiere die Fähigkeit, Blutkörperchen fremder Spezies zur Auflösung zu bringen oder richtiger gesagt, derart zu schädigen, daß es zum Austritt des Hämoglobins, zum Lackigwerden der betreffenden Blutmischung kommt. Denn die Blutkörperchenstromata bleiben bei diesem Vorgange der Hämolyse meist erhalten. Bei der großen Wichtigkeit, welche hämolytische Versuche heute für die ganze Immunitätslehre besitzen, sei es gestattet, die technische Ausführung derselben in Kürze zu skizzieren.

Nach dem Vorgange von EHRLICH und MORGENROTH verwendet man ganz allgemein bei diesen Experimenten 5 proz. Aufschwemmungen von defibriniertem Blut in 0,85 proz. Kochsalzlösung. Durch wiederholtes Waschen mit der Salzlösung und nachfolgendes Zentrifugieren des Blutgemisches müssen jedoch die gleichzeitig vorhandenen Spuren von Blutserum vorher entfernt werden, da dieselben, wie wir später noch sehen werden, die Versuchsresultate unter Umständen zu trüben vermögen.

Eine Reihe kleiner Reagenzröhrchen wird nun mit je einem Kubikzentimeter dieser Blutaufschwemmung beschickt und dann steigende Mengen des betreffenden hämolytischen Serums zugesetzt, worauf alle Röhrchen durch Zusatz entsprechender Mengen Kochsalzlösung auf gleiches Volumen gebracht werden. Dann kommen dieselben auf zwei Stunden in den Brutschrank, der auf 37° eingestellt ist, und schließlich in den Eisschrank. Während ihres Verweilens bei höherer Temperatur müssen dieselben wiederholt gründlich durchgeschüttelt werden, um alle Blutkörperchen mit dem wirksamen Serum möglichst in Berührung zu bringen; im Eisschrank setzen sich dieselben jedoch bald zu Boden, während die darüberstehende klare Flüssigkeit eine mehr oder minder intensive Rotfärbung aufweist. Der Vergleich der verschiedenen Reagenzröhrchen miteinander läßt nun leicht zwei Grenzwerte der hämolytischen Wirkung unterscheiden: der eine derselben ist dadurch charakterisiert, daß eine komplette Lösung der Blutkörperchen stattgefunden hat und die Flüssigkeit vollkommen lackfarben ist. Der andere Grenzwert zeigt die Blutkörperchen eben noch vollständig erhalten, die überstehende Flüssigkeit ist klar und farblos.

Um wieder einen ungefähren Begriff von dem Verlauf eines derartigen Versuches zu geben, reproduziere ich hier ein Versuchsprotokoll, das sich auf die Einwirkung des Entenserums auf Kaninchenblutkörperchen bezieht.

Kaninchenblut (5%)	Entenserum in ccm	nach 2 Stunden
1 ccm	0,01	. . . 0
„	0,02	. . . 0
„	0,03	. . . mäßige Lösung
„	0,04	. . . sehr starke Lösung
„	0,05	. . . vollständige Lösung
„	0,06	. . . „ „

Wie man sieht, bildet 0,02 den unteren, 0,05 den oberen Grenzwert der hämolytischen Serumwirkung.

Schon Buchner hatte nun bei seinen Alexinstudien festgestellt, daß die globuliciden Wirkungen des Blutserums ganz ähnlichen Gesetzen gehorchen wie die baktericiden. Insbesondere zeigt sich die hämolytische Fähigkeit ebenso empfindlich gegen die Einwirkung höherer Temperaturen, wie die keimtötende Kraft des Serums und erlischt etwa bei halbstündiger Erwärmung auf 55—60°.

Diese Inaktivierbarkeit des Serums war nun von Anfang an eine besondere Schwierigkeit für die osmotischen Theorien. Für die baktericiden Wirkungen hatte man sich allerdings mit der gewiß wenig plausiblen Annahme über dieselbe hinweggesetzt, daß das Serum erst durch die Erhitzung zu einem guten Nährboden für die Bakterien werde, in dem die nicht assimilierbaren nativen Eiweißkörper bis zu einem gewissen Grade denaturiert und abgebaut würden. Oder man nahm an, daß beim Erhitzen die alkalische Reaktion des Serums herabgesetzt werde und dadurch auch dessen bakterícide Wirkung abnehme.

Für die globuliciden Wirkungen des Serums sind natürlich alle die Erklärungen von vornherein hinfällig. Denn einerseits spielt ja natürlich die Assimilierbarkeit der im Serum enthaltenen Eiweißkörper hier, wo es sich um rote Blutkörperchen handelt, absolut keine Rolle, andererseits ist es unmöglich, die hämolytischen Vorgänge als Alkaliwirkung des Serums zu deuten, da ja die Erythrocyten an die Alkaleszenz des Serums angepaßt sind und da überdies die fünf- bis zehnfache Verdünnung, welche das Serum bei dem Zusatz zur Blutaufschwemmung erfährt, die Möglichkeit jeder derartigen grob osmotischen Störung von vornherein ausschließt. Die Unterschiede der Alkaleszenz und des osmotischen Druckes sind ja bei dem Blutserum der höheren Wirbeltiere, um die es sich zumeist bei diesen hämolytischen Versuchen handelt, stets nur ganz minimale.

Es kann somit keinem Zweifel unterliegen, daß diese globuliciden Serumwirkungen in der Tat auf eine besondere, thermolabile Substanz bezogen werden müssen, und die bereits erwähnten großen Analogien mit den baktericiden Wirkungen lassen einen ähnlichen Schluß auch für die letzteren als nicht unberechtigt erscheinen. Buchners Alexintheorie erhielt daher durch das Studium dieser hämolytischen Phänomene eine nicht zu verachtende Stütze, und diese Tatsache läßt es berechtigt erscheinen, wenn wir hier noch etwas tiefer in deren Wesen einzudringen versuchen, zumal sich hierbei Befunde ergeben werden, die für die Entwicklung der ganzen Immunitätslehre von größter Bedeutung geworden sind.

Die blutlösende Wirkung der Sera geht am raschesten und sichersten bei Bruttemperatur, bei 37°, vor sich. Bei niederer Temperatur verläuft die Hämolyse viel langsamer, und bei 0—3°, im Eisschrank, kann man die Röhrchen stundenlang stehen lassen, ohne daß die Spur eines Hämoglobinaustrittes aus den Blutkörperchen zu beobachten wäre.

Bringt man nun eine derartige, längere Zeit im Eisschrank gestandene Mischung von Blutkörperchen und Serum auf die Zentrifuge und prüft die klare ungefärbte Flüssigkeit, die sich hierbei ergibt, durch Zusatz frischer Blutkörperchen auf ihre hämolytische Kraft, so findet man bei Einhaltung geeigneter quantitativer Verhältnisse, daß dieselbe vollkommen unwirksam geworden ist. Die abzentrifugierten roten Blutkörperchen müssen also dem Serum irgend einen für die

Hämolyse wichtigen Stoff entzogen haben, vielleicht sogar das wirksame Agens selbst, das sogenannte Hämolysin. Ganz analoge Beobachtungen kann man für die baktericiden Wirkungen des Blutserums anstellen. Setzt man einem baktericiden Serum eine bestimmte Menge abgetöteter und durch wiederholtes Waschen von den anhängenden Stoffwechselprodukten befreiten Bakterien zu, läßt eine Weile einwirken und entfernt dann die Mikroorganismen wieder durch die Zentrifuge, so ist das Serum nicht mehr imstande, eine Einsaat der gleichen Bakterienart abzutöten. Also auch hier eine Absorption wirksamer Serumbestandteile durch die zugesetzten geformten Elemente. — Mischt man nun aber ein derartiges, durch Absorption unwirksam gewordenes hämolytisches Serum mit einer gewissen Menge inaktivierten, auf 55—60° erhitzten Serums, welches an und für sich selbst in sehr großen Dosen keine blutlösenden Eigenschaften besitzt, so beobachtet man nunmehr in vielen Fällen, d. h. bei den Seris vieler Tierspezies, prompte Hämolyse — eine äußerst wichtige Tatsache, die von Ehrlich und Morgenroth zuerst festgestellt worden ist und von einer großen Zahl von Nachuntersuchern vollständig bestätigt werden konnte. Das Charakteristische und Auffallende dieses Phänomens liegt also darin, daß zwei für sich allein gegenüber den Blutkörperchen vollkommen inoffensive Flüssigkeiten bei ihrer Vermischung hämolytische Eigenschaften erwerben. Osmotische Störungen und Alkaliwirkungen sind natürlich hier, wo es sich um Vermischung isotonischer Flüssigkeiten von dem für die Blutkörperchen zuträglichen Alkaleszenzgrade handelt, gänzlich ausgeschlossen, und die nächstliegende und einfachste Erklärung, die man für die in Rede stehenden Tatsachen finden kann, ist daher wohl die, daß an der Hämolysinwirkung zwei verschiedene Komponenten beteiligt sind. Die eine derselben, diejenige, welche von den roten Blutkörperchen, wie wir früher gesehen haben, absorbiert wird, müßte hierbei als thermostabil angenommen werden, da sie in dem inaktivierten Serum noch enthalten ist, die andere Komponente hingegen wäre als thermolabil zu denken, und beide in ihrer Vereinigung würden nach dieser Auffassung erst jenes wirksame Agens darstellen, das wir als Hämolysin bezeichnet haben. Aus Gründen, die später noch klarer einleuchten werden, bezeichnen Ehrlich und Morgenroth die thermolabile Komponente als Komplement, die thermostabile als Ambozeptor oder Zwischenkörper.

Da, wie früher bemerkt, der thermostabile Anteil des Hämolysins, der Ambozeptor, an die roten Blutkörperchen in der Kälte gebunden werden kann, das labile Komplement jedoch in der Flüssigkeit zurückbleibt, so bietet sich uns eine zweite Modifikation des eben erwähnten Versuches dar, aus welchem wir auf die Komplexität des Hämolysins geschlossen haben. Man bringt frisches, aktives hämolytisches Serum bei 0° mit den gewaschenen Erythrocyten zusammen, zentrifugiert nach zwei Stunden ab und läßt dann die klaren Abgüsse einerseits auf gewöhnliche Blutkörperchen einwirken, andererseits auf solche, welche sich bereits mit dem Ambozeptor beladen haben. Im ersteren Falle bleibt dann die Hämolyse aus, da auf die Blutkörperchen nicht das volle Hämolysin einwirkt, sondern nur das für sich allein nicht lösende Komplement; im zweiten Falle hingegen, wo die Blutkörperchen schon den erforderlichen Ambozeptor gebunden haben, der durch den Zusatz des komplementhaltigen Zentrifugates zu dem ganzen Hämolysin vervollständigt wird, komplettiert wird, wie man sich ausdrückt, sind alle

Bedingungen für die Hämolyse erfüllt, die denn auch ohne Zögern vor sich geht. Ein von SACHS, einem Schüler EHRLICHS, mitgeteiltes Beispiel mag der größeren Anschaulichkeit halber hier Platz finden. Die zum Verständnis erforderlichen Daten sind in der Tabelle selbst notiert, so daß wir keine nähere Erläuterung hinzuzufügen brauchen.

Absorption des Kaninchenserums durch Hammelblut bei 0°.

<table>
<tr><th colspan="3">Komplett lösende Dosis Kaninchenserum: 0,25 ccm</th></tr>
<tr><th rowspan="2">Menge des zur Absorption verwendeten Kaninchenserums</th><th colspan="2">Lösungsfähigkeit der Abgüsse für</th></tr>
<tr><th>a) natives Hammelblut</th><th>b) Hammelblut, mit inaktiv. Kaninchenserum vorbehandelt</th></tr>
<tr><td>0,6</td><td>Spur</td><td>komplette Lösung</td></tr>
<tr><td>0,45</td><td rowspan="5">0</td><td>komplette Lösung</td></tr>
<tr><td>0,35</td><td>fast komplette Lösung</td></tr>
<tr><td>0,25</td><td rowspan="2">mäßige Lösung</td></tr>
<tr><td>0,2</td></tr>
<tr><td>0,0</td><td>0</td></tr>
</table>

Noch ein andres Verfahren haben EHRLICH und seine Schüler mit großem Erfolge angewendet, um die komplexe Natur der Hämolysine des normalen Blutserums zu demonstrieren. Es gelingt nämlich ohne Schwierigkeit, eine Reihe von Seren zu finden, welche zwar selbst nicht imstande sind, gewisse Arten von roten Blutkörperchen zur Auflösung zu bringen, aber im Verein mit inaktiviertem Serum anderer Tierspezies hämolytisch wirken. Die inaktiven Sera liefern hierbei, nach EHRLICHS Ausdrucksweise, die hämolytischen Ambozeptoren, die aktiven Sera hingegen fungieren als Komplementquellen, und so finden sich also bei dieser Versuchsanordnung die zur Hämolyse erforderlichen Komponenten nicht, wie früher, aus dem Serum einer einzigen Tierspezies, sondern aus zwei verschiedenartigen Seren zu gemeinsamer Wirksamkeit zusammen. Um einige Beispiele hierfür anzuführen, so hat SACHS gefunden, daß

> aktives Meerschweinchen-, Ochsen-, Ziegen- und Hammelserum Komplemente enthält, die den auf Kaninchenblut wirkenden Ambozeptor des (inaktiven) Hundeserums zum vollen Hämolysin vervollständigen;
>
> für den auf Kaninchenblut wirkenden Ambozeptor des Ochsenserums wirkt komplettierend: Meerschweinchen-, Kaninchen- und Rattenserum;
>
> für den auf Meerschweinchenblut wirkenden Ambozeptor des Rinderserums enthält geeignete Komplemente: Meerschweinchenserum, Menschenserum, Rattenserum, Pferdeserum und in geringerem Grade auch Hammelserum.

Wie man sieht, ist durchaus nicht jede Serumart zur Komplettierung jeder anderen geeignet: insbesondere pflegen die Sera von Tieren, die ihrem zoologischen Verwandtschaftsgrade nach sehr weit voneinander abstehen, wie z. B. die der Vögel und Säugetiere, sich gegenseitig nicht zu aktivieren.

Besonders interessant ist aber, daß, wie aus dem letzten der eben angeführten Beispiele hervorgeht, ein Blutserum auch Komplemente ent-

halten kann, welche durch Vermittlung eines geeigneten fremden inaktiven Serums die arteigenen Blutkörperchen zur Auflösung bringen. So aktiviert frisches Meerschweinchenserum den Ambozeptor des erhitzten Rinderserums und löst infolgedessen die Erythrocyten des Meerschweinchens auf. Da natürlich das aktive Serum für die Blutkörperchen desselben Tieres vollkommen unschädlich ist und auch das inaktive Rinderserum keine lösende Wirkung entfaltet, so demonstriert diese Tatsache noch eindringlicher als die früher vorgebrachten die charakteristische Eigemtümlichkeit des Aktivierungsphänomens. Zugleich beweist dieselbe aber, daß das Komplement erst dann auf die Blutkörperchen einzuwirken vermag, wenn es einen geeigneten Ambozeptor vorfindet.

Wenn nun auch für eine große Zahl von Serumarten die komplexe Natur ihres Hämolysins wahrscheinlich gemacht wurde, so hat sich doch für einige derselben dieser Nachweis bis jetzt noch nicht führen lassen. Besonders bei dem so intensiv wirksamen Aalserum sind bis jetzt alle daraufhin abzielenden Versuche gescheitert. Es wäre natürlich nicht undenkbar, daß gerade dieses Hämolysin nicht aus zwei Komponenten bestehen würde, sondern ähnlich wie man dies für die bakteriellen Hämolysine anzunehmen allen Grund hat, nur aus einer einzigen wirksamen Substanz bestehen könnte. Es gibt jedoch eine Reihe von Umständen, welche geeignet sind, die komplexe Natur eines Hämolysins — wenigstens für unsere Untersuchungsmethoden — zu verdecken. Zunächst wissen wir, daß auch die Ambozeptoren nicht absolut unempfindlich gegen höhere Temperaturen sind und daß manche derselben schon bei Temperaturen zerstört werden, welche sich nur wenig von der Inaktivierungstemperatur des betreffenden Serums, also derjenigen Temperatur entfernen, bei welcher das Komplement seine Wirksamkeit einbüßt. In solchen Fällen wird natürlich eine Reaktivierung des erwärmten Serums in keiner Weise gelingen, da eben auch der Ambozeptor mit zerstört ist, und das betreffende Hämolysin wird, trotz seiner Komplexität, als einheitlich imponieren. Ein anderer Grund, der den Nachweis der Komplexität sehr erschweren kann, liegt in den Affinitätsverhältnissen zwischen Komplement und Ambozeptor. Wie wir später noch sehen werden, hat man Grund zu der Annahme, daß der Ambozeptor Affinitäten einerseits zu den roten Blutkörperchen, andererseits zu dem Komplement besitzt. Daher sein Name. Nun ist klar, daß das Experiment der Kältetrennung, das wir früher besprochen haben und das in der Absorption des Ambozeptors durch die Erythrocyten besteht, nur dann gelingen kann, wenn bei dieser Temperatur keine Absorption des Komplements stattfindet. Denn dieses Experiment basiert ja eben auf der Tatsache, daß bei 0° zwar eine starke Affinität zwischen Erythrocyten und Ambozeptor besteht, daß hingegen das Komplement bei dieser Temperatur meist ungebunden bleibt. Ist jedoch in einem speziellen Falle auch bei 0° eine starke Affinität zwischen Ambozeptor und Komplement vorhanden, so wird das letztere mit an die Blutkörperchen gebunden, und alle Trennungsversuche, die diesen Weg beschreiten, müssen notwendigerweise erfolglos bleiben. Dies nur, um zu zeigen, welchen Schwierigkeiten die Hämolysinanalyse unter Umständen begegnen kann.

Auch für die bactericiden Substanzen des Serums, für die Alexine Buchners, hat man nun in vielen Fällen die komplexe Zusammensetzung nachweisen können. Schon vor längerer Zeit konnte R. Pfeiffer zeigen, daß inaktiviertes Ziegenserum innerhalb des Meerschweinchen-

leibes, und zwar in der Bauchhöhle dieses Tieres, seine bактericide Wirksamkeit wiedererlangt — wie wir heute wissen, findet es eben in dem Peritonealinhalte ein geeignetes Komplement vor, das seinen baktericiden Ambozeptor zu aktivieren vermag. In vitro hat MOXTER zuerst diesen Versuch PFEIFFERs nachgeahmt und gezeigt, daß inaktives Serum durch Zusatz von nur ganz schwach vibrionenlösendem, verdünnten Bauchhöhlenexsudat eine sehr intensive Wirksamkeit gegenüber dem Vibrio der Cholera asiatica erhält, und NEISSER und WECHSBERG haben die komplexe Natur der Bakteriolysine für eine ganze Reihe von Serumarten nachweisen und dadurch ihre vollkommene Analogie mit Hämolysinen dartun können. Nicht selten gelingt es hierbei, zwei verschiedene, an und für sich unwirksame Sera durch Vermischen zu einem Lysin zu komplettieren, wie dies z. B. BAIL an dem für Milzbrandbazillen gänzlich inoffensiven Hundeserum beobachten konnte, das durch kleine Mengen Kaninchenserum sehr kräftige milzbrandtötende Eigenschaften erlangt.

Wie wir noch im weiteren Verlauf dieser Vorlesungen sehen werden, erscheinen auch die auf immunisatorischem Wege erzeugten Hämolysine und Bakteriolysine nach genau demselben Typus gebaut.

Es kann nun nicht geleugnet werden, daß manche Autoren anfangs dieser merkwürdigen Synergie zweier für sich allein gänzlich unwirksamer Substanzen, die sich bei allen diesen Untersuchungen über Hämolyse und Bakteriolyse ergab, mit großem Mißtrauen begegneten, zumal eine derartige komplexe Natur wirksamer Agentien ohne Analogien in der Physiologie dastand. Die letzten Jahre haben jedoch auch hierin eine gewisse Wandlung geschaffen. PAWLOWS Schüler SCHEPOWALNIKOFF hat nämlich gefunden, daß der Darmsaft die höchst eigentümliche Fähigkeit besitzt, den an und für sich nur sehr schwach wirksamen Pankreassekreten frisch operierter Hunde eine sehr beträchtliche Verdauungskraft zu verleihen. PAWLOFF hat diese Wirkung auf ein besonderes Ferment bezogen, das er als Enterokinase bezeichnet und das bald darauf im Pasteurschen Institute durch DELEZENNE eingehender studiert wurde. Wir müssen uns hier versagen, näher auf diese interessanten Untersuchungen des genannten Forschers einzugehen und können hier nur hervorheben, daß dieselben zu ganz ähnlichen Vorstellungen über den Bau dieses Darmfermentes geführt haben, wie sie oben für die Lysine des Serums entwickelt wurden. Hiernach verhielte sich die Kinase genau so wie ein Ambozeptor, welcher die Verbindung des wirsamen Agens mit der zu peptonisierenden Eiweißsubstanz zu vermitteln hat, während der an und für sich unwirksame Pankreassaft ein Analogon des Komplements darstellen würde. Bemerkt sei nur noch, daß nach DELEZENNE die Aktivität der Kinase bei 70—72°, die des Pankreassaftes schon bei 66—68° erlischt, so daß sich hier also sogar eine Andeutung des für die Lysine so charakteristischen Unterschiedes in der Thermostabilität der beiden Komponenten vorfindet.

Wenn auch eine vollkommene Sicherstellung dieser Angaben noch abgewartet werden muß, so sind dieselben doch zweifellos von größtem Interesse und durchaus geeignet, der durch EHRLICH und seine Schüler angebahnten Auffassung von der Komplexität der wirksamen Serumsubstanzen den Charakter des Außergewöhnlichen zu benehmen. Erwähnenswert ist übrigens, daß nach Untersuchungen von KYES und SACHS, welche im EHRLICHschen Institute angestellt wurden, auch eine

Reihe von Schlangengiften einen ganz analogen komplexen Bau aufweist, wobei als Komplement eine chemisch vollkommen bekannte Substanz fungiert, welche in sehr vielen tierischen Flüssigkeiten enthalten ist: nämlich das Lecithin.

Literatur.

Nuttall, Zeitschrift f. Hyg., Bd. IV, 1888.
Nissen, Zeitschrift f. Hyg., Bd. VI, 1889.
Buchner, Zentralblatt f. Bakt., Bd. V, 1889.
Derselbe, Archiv für Hyg., Bd. X, 1890, Bd. XVII, 1892.
v. Lingelsheim, Zeitschrift f. Hyg., Bd. XXXVII, 1901.
A. Fischer, Vorlesungen über Bakterien.
Ehrlich und Morgenroth, Berl. klin. W., 1899 u. 1900.
Sachs, Berl. klin. W., 1902 u. 1903.
Moxter, Zentralblatt f. Bakt., Bd. XXVI, 1899.
Bail, Zentralblatt f. Bakt., 1903.
Neisser und Wechsberg, Münchner med. W., 1901.
Delezenne, C. r. de la soc. de biol., 1901, 1902, 1903.
Schepowalnikoff, Physiologie d. Darmsaftes, 1899, zitiert nach Metschnikoff.
Kyes und Sachs, Berl. klin. W., 1903.
Kyes, Berl. klin. W., 1903.

IX. Die baktericiden und globuliciden Serumwirkungen II.

Präexistenz der Alexine bezw. Komplemente; Herkunft derselben. Verhalten beim infizierten Tier. Baktericidie und Widerstandsfähigkeit. Rückblick.

Unsere bisherigen Betrachtungen über die baktericiden Wirkungen der Körpersäfte bezogen sich fast ausschließlich auf das Blutserum oder auf defibriniertes Blut und haben daher zunächst nur für diese Flüssigkeiten ihre Gültigkeit. Da nämlich bei der Blutgerinnung und Fibrinabscheidung eine Reihe von Veränderungen mit dem nativen, zirkulierenden Blute vor sich gehen, deren Beziehungen zu der baktericiden Wirkung nicht ohne weiteres klar sind, so ist natürlich ein Rückschluß von den Bestandteilen des geronnenen Blutes, speziell von dem Serum, auf das sozusagen lebende Blut, wie es in den Gefäßen kreist, nicht ohne weiteres erlaubt, und es muß daher erst Gegenstand einer besonderen Untersuchung sein, ob auch dem letzteren baktericide Wirkungen zukommen oder nicht.

Diese für die Theorie der Immunität zweifellos außerordentlich wichtige Frage war nun längere Zeit hindurch das Objekt lebhaftester Meinungsverschiedenheit zwischen den beiden fast in der ganzen Immunitätslehre einander feindlich gegenüberstehenden Schulen, der deutschen und der französischen. Da Metschnikoff und seine Schüler die Hauptwaffen des Organismus im Kampfe mit seinen mikroskopischen Widersachern in dessen Phagocyten, den mit amöboiden Eigenschaften ausgezeichneten zellulären Elementen des Blutes, sehen und den baktericiden Wirkungen der Säfte nur eine untergeordnete Bedeutung zuschreiben, so mußte diesen Forschern daran liegen, den Nachweis zu erbringen, daß die zweifellos sichergestellten bakterienfeindlichen Eigenschaften des Serums nicht im nativen Blute präformiert seien, sondern erst bei der Blutgerinnung erworben werden, und zwar durch den hierbei eintretenden Zerfall von Leukocyten, welche die wirksamen Substanzen in Freiheit setzen sollten.

In der Tat hat nun Gengou angegeben, daß Blutplasma, das durch Aufsaugen des Blutes in paraffinierten Röhrchen und rasches Abzentrifugieren der Körperchen erhalten wird und das infolge des Ausbleibens der Gerinnung dem normalen Blute bei weitem näher steht als das Serum, nur ganz unbedeutende baktericide Wirkungen besitzt und hat daraus den Schluß gezogen, daß die bakterienfeindlichen Substanzen weder im Plasma des Blutes noch in demjenigen der Exsudate zirkulieren, sondern erst durch die Zerstörung der Phagocyten oder durch andere pathologische Vorgänge frei werden.

Diese Behauptung des französischen Forschers steht nun mit einer ganzen Reihe von Tatsachen in Widerspruch, die von den verschiedensten Seiten beobachtet wurden, und sich gegenseitig auf das Erfreulichste stützen und ergänzen.

Wie wir bereits früher einmal erwähnt haben, hat man die Schwierigkeiten, welche sich derartigen Untersuchungen infolge der Gerinnbarkeit des Blutes entgegenstellen, bereits seit langer Zeit dadurch zu umgehen gesucht, daß man den betreffenden Versuchstieren vor dem Aderlaß WITTEsches Pepton, Histon oder Blutegelextrakt in die Venen einspritzte, wodurch bekanntlich die Koagulationsfähigkeit des Blutes aufgehoben wird.

Obwohl nun alle Experimentatoren, welche mit dem Peptonplasma gearbeitet haben, dessen baktericide Kraft übereinstimmend als ziemlich beträchtlich und von der des Serums nicht wesentlich verschieden gefunden haben, wenn nur die eingespritzten Peptonmengen nicht allzu große waren, so möchte ich doch auf diese Versuche weniger Gewicht legen, und zwar deshalb, weil die Einführung derartiger gerinnungshemmender Substanzen in die Blutbahn zweifellos kein gleichgültiger Eingriff ist, sondern eine Vergiftung hervorruft, die bei Steigerung der Dosis sogar zum Tode führen kann und wohl imstande sein dürfte, die baktericiden Verhältnisse des Blutes zu verändern und zu alterieren. In der Tat hat HEWLETT vor kurzem überzeugend dargetan, daß das Peptonplasma keineswegs mit dem normalen Blutplasma auf eine Stufe zu stellen ist. Man kann sich jedoch bei Vögeln durch einen von DELEZENNE angegebenen Kunstgriff, durch welchen jede Berührung des zu gewinnenden Blutes mit dem umliegenden Gewebe und seinen Säften ängstlich vermieden wird, ein Plasma verschaffen, das ohne jeden Zusatz fremder Stoffe mehrere Wochen lang vollkommen ungeronnen bleibt und daher wohl dem lebenden Plasma denkbarst nahe kommt. Nach Versuchen von HEWLETT ist die baktericide Kraft dieses Vogelplasmas genau ebenso groß, wie die des zugehörigen Serums.

Auf andere sehr ingeniöse Weise haben FALLOISE und LAMBOTTE ein vollkommen unverändertes Säugetierplasma gewonnen, indem sie beim Pferd oder Hund eine Vena jugularis freipräparierten, nach doppelter Ligatur aus dem Körper entfernten und 2—3 Stunden im Eisschrank vertikal hängend aufbewahrten. Nachdem sich die Blutkörperchen am unteren Ende des Gefäßes abgesetzt hatten, wurde das letztere durch eine Ligatur in zwei Hälften geteilt, aus der oberen mittelst paraffinierter Pipette das vollkommen flüssige Plasma abgezogen und zur Entfernung etwa noch vorhandener geformter Elemente ausgiebig zentrifugiert. Auch dieses zellfreie Blutplasma erwies sich Choleravibrionen gegenüber genau ebenso wirksam wie das von demselben Tiere stammende Serum, vermochte bei denselben Verdünnungsgraden das typische PFEIFFERsche Phänomen des granulären Bakterienzerfalles hervorzurufen und inaktiviertes Choleraimmunserum zu komplettieren.

Nach alledem kann also wohl kaum ein Zweifel mehr bestehen, daß wirklich schon im nativen Blutplasma jene Stoffe enthalten und wirksam sind, welchen das Serum seine bakterienfeindlichen Eigenschaften verdankt, und daß es nicht erst der Blutgerinnung bedarf, um dieselben in Freiheit zu setzen.

Ganz dasselbe gilt nun auch von den Hämolysinen der normalen Sera, bezw. von den entsprechenden hämolytischen Komplementen. Auch diese finden sich nach den übereinstimmenden Angaben einer ganzen Reihe von Forschern schon in dem möglichst unveränderten Blutplasma

vorgebildet und können daselbst genau in der gleichen Weise nachgewiesen werden, wie wir dies eben für die Bakteriolysine beschrieben haben. Wir wollen daher, um nicht bereits Gesagtes nochmals wiederholen zu müssen, uns mit dieser Feststellung begnügen und nicht näher auf die Details dieser Untersuchungen eingehen. Hingegen können wir uns nicht versagen, auf ein anderes, zu demselben Ergebnis führendes Experiment kurz zu verweisen, welches sowohl wegen seines biologischen Interesses als wegen der Originalität der eingeschlagenen Methodik alle Beachtung verdient.

Entfernt man aus der vorderen Kammer eines Kaninchenauges mit Hilfe einer sterilen Spritze den Humor aqueus und prüft denselben auf seinen Gehalt an hämolytischem Komplement, indem man ihn im Verein mit einem kräftigen (durch Immunisierung erzeugten) Ambozeptor auf die betreffende Art von roten Blutkörperchen einwirken läßt, so findet man denselben vollkommen inaktiv. Das normale Kammerwasser des Kaninchenauges ist somit nicht komplementhaltig. Bald nach dem genannten Eingriff füllt sich jedoch die vordere Kammer wieder mit einer Flüssigkeit, welche nunmehr ziemlich beträchtliche Komplementmengen enthält, ohne jedoch das Blutserum in dieser Beziehung zu erreichen. Mit der Zeit nimmt dann die komplettierende Fähigkeit des Humor aqueus wieder ab, um etwa nach 12 Stunden vollkommen verschwunden zu sein und normalen Verhältnissen Platz zu machen.

Da nun Gerinnungsvorgänge in diesem Falle vollkommen ausgeschlossen erscheinen und auch das neugebildete Kammerwasser frei von Leukocyten gefunden wird, welche nach METSCHNIKOFF allein als Komplementquellen in Betracht kommen könnten, so wird man SWEET wohl recht geben müssen, wenn er in diesem seinen Experimente, das sich technisch an einen ähnlichen Versuch von LEVADITI anlehnt, einen indirekten Wahrscheinlichkeitsbeweis für die Präexistenz der hämolytischen Komplemente erblickt. SWEET erklärt sich die beobachteten Vorgänge ungefähr in folgender Weise: Unter den normalen im Auge herrschenden Druckverhältnissen sind die Blutgefäße imstande, dem im Plasma enthaltenen freien Komplement den Eintritt in die vordere Kammer zu verwehren, daher das Kammerwasser bei der ersten Punktion vollkommen komplementfrei gefunden wird. Durch die Druckherabsetzung, mit welcher nun aber die Aspiration des Kammerwassers notwendigerweise verbunden ist, erweitern sich jedoch die Gefäße und werden infolgedessen abnorm durchlässig, so daß eine komplementhaltige, plasmatische Flüssigkeit in die Kammer eintritt und allmählich den ursprünglichen Druck in derselben wiederherstellt. Da nunmehr die Blutgefäße wieder zu ihrem normalen Verhalten zurückkehren und ihre Undurchgängigkeit für das Komplement wiedergewinnen, so wird die neugebildete abnorme Kammerflüssigkeit stufenweise wieder durch komplementfreien Humor aqueus verdrängt, bis nach etwa 12 Stunden alles wieder beim alten ist.

Auffällig ist nur die eine Tatsache, daß LEVADITI bei derselben Versuchsanordnung keine baktericiden Komplemente in dem neugebildeten Kammerwasser zu entdecken vermochte. Ob diese Differenz auf Unterschiede der beiden Komplemente, der baktericiden und der hämolytischen, zurückzuführen ist oder wie dieselbe sonst erklärt werden muß, dürfte heute noch schwer zu entscheiden sein.

Wenn nun, wie wir gesehen haben, die Existenz freier bakterienfeindlicher Substanzen in dem zirkulierenden Blute

als ziemlich sichergestellt gelten kann, so wird man wohl auch annehmen dürfen, daß dieselben intra corpus zur Wirkung gelangen und die Ursache jener von PFEIFFER und seinen Schülern beobachteten bakteriolytischen Phänomene darstellen.

Allerdings muß hervorgehoben werden, daß auch diese Beobachtungen von französischer Seite nicht unangefochten geblieben sind. METSCHNIKOFF und seine Schüler haben sich nämlich bemüht, darzutun, daß der körnige Bakterienzerfall nur da zustande kommt, wo, wie in der Bauchhöhle, reichliche Leukocytenmengen Zutritt haben und durch ihre Auflösung (Phagolyse), welche durch den groben Eingriff der Injektion hervorgerufen wird, Komplemente in Freiheit setzen. Hingegen soll das PFEIFFERsche Phänomen überall da vollkommen ausbleiben, wo, wie im Unterhautzellgewebe oder in Stauungsödemen, gar keine oder doch nur sehr wenige Leukocyten anwesend sind.

Nachprüfungen haben jedoch ergeben, daß auch an den genannten Orten zweifellos eine extrazelluläre Bakterienauflösung zustande kommt, wenn dieselbe auch bei weitem langsamer abläuft als etwa in der Bauchhöhle. Das ist aber auch gar nicht wunderbar, wenn man bedenkt, daß die Zirkulationsverhältnisse ja im Peritoneum bei weitem günstigere sind als in dem relativ schwach vaskularisierten Unterhautzellgewebe oder gar an ödematösen Stellen, und daß daher auch die Komplementzufuhr in der Bauchhöhle jene an den genannten anderen Orten weitaus übertreffen muß. Überdies ist ja ein Stauungstranssudat nicht ohne weiteres mit der Peritoneal- oder Gewebslymphe in Parallele zu stellen, da dasselbe ja zweifellos ganz anderen biologischen Vorgängen seine Entstehung verdankt und sich schon äußerlich durch seinen bei weitem geringeren Eiweißgehalt von den letzteren unterscheidet. Es erscheint daher nur selbstverständlich, wenn solche Transsudate — ganz ähnlich wie der Humor aqueus — sich auch durch ihre Komplementarmut als andersgeartet dokumentieren, und es dürfte daher weder notwendig noch zutreffend sein, zur Erklärung ihrer geringeren baktericiden Wirksamkeit das Verhalten der Leukocyten heranzuziehen, wo bereits die gröberen anatomischen und physiologischen Unterschiede zum Verständnis ausreichen.

Ebensowenig haltbar dürfte ein zweites, von METSCHNIKOFF gegen die Bedeutung der extrazellulären Bakterienauflösung vorgebrachtes Argument sein. Bereits bei der Besprechung der Phagocyten haben wir hervorgehoben, daß nach der Injektion einiger Kubikzentimeter Bouillon in die Bauchhöhle des Meerschweinchens zunächst eine energische Phagolyse, ein Zerfall von weißen Blutkörperchen stattfindet, daß hingegen diese Schädigung der Leukocyten ausbleibt, wenn man die Tiere bereits tags zuvor durch eine gleichartige Einspritzung vorbereitet hat. METSCHNIKOFF hat nun beobachtet, daß man bei solchen präparierten Meerschweinchen nach Injektion eines Gemisches von Choleravibrionen und Choleraimmunserum nicht, wie bei normalen Tieren, ausgedehnten körnigen Zerfall der Bakterien, also ein ausgeprägtes PFEIFFERsches Phänomen erhält, sondern daß unter diesen Umständen nur Phagocytose eintritt. Die Deutung, die METSCHNIKOFF dieser seiner Beobachtung gegeben hat, ist nach dem, was wir bereits über die Anschauungen dieses Forschers kennen gelernt haben, leicht vorauszusehen: da bei den mit Bouillon vorbehandelten Tieren keine Phagolyse mehr eintritt, wenn sie eine zweite Injektion erhalten, so werden auch durch den

Zellzerfall keine bakteriolytischen Komplemente mehr frei und es kann daher auch keine extrazelluläre Bakterienauflösung zustande kommen, obwohl die Vibrionen unter dem Einflusse des im Immunserum reichlich enthaltenen bakteriolytischen Ambozeptors stehen.

In der Tat. wäre diese Beobachtung zutreffend, so würde dieselbe gegen Existenz der freien Komplemente in den tierischen Flüssigkeiten und deren intravitale Wirksamkeit sehr entschieden ins Gewicht fallen und wir müßten METSCHNIKOFF beipflichten, der das PFEIFFERsche Phänomen lediglich als ein Kunstprodukt betrachtet, das nur dann zustande kommt, wenn durch den im Vergleich zu dem feinen Getriebe des Organismus gewiß außerordentlich rohen Eingriff der Bakterieneinspritzung Leukocyten zertrümmert werden, das aber ausbleibt, wenn diese Schädigung auf irgend eine Weise vermieden wird.

Nun haben aber eine ganze Reihe von zuverlässigen Forschern, unter ihnen PFEIFFER, ABEL und in letzter Zeit ASCHER, die METSCHNIKOFFschen Angaben unter Einhaltung aller notwendigen Kautelen nachgeprüft und haben sich nicht von der Richtigkeit derselben überzeugen können. Auch bei den präparierten Tieren war stets eine massenhafte Granulabildung in der freien Peritonealflüssigkeit, und zwar außerhalb der reichlich angesammelten Leukocyten nachweisbar. Wie selbstverständlich, wurden auch innerhalb von weißen Blutzellen stellenweise solche Granula aufgefunden, aber in relativ so geringer Zahl, daß das Phänomen der Phagocytose hierbei nur als eine ganz nebensächliche Erscheinung gedeutet werden konnte.

Ist hiermit zweifellos der Einwand, welchen METSCHNIKOFF gegen die Lehre von der extrazellulären Bakterienauflösung erhoben hat, als solcher entkräftet, so muß doch andererseits zugegeben werden, daß die ganze Frage auch hierdurch noch nicht als vollkommen erledigt gelten kann. Denn es wäre ja ganz gut denkbar und plausibel, daß die Resistenz der Leukocyten, welche sich in der Bauchhöhle vorbehandelter Meerschweinchen ansammeln, denn doch keine absolute wäre, sondern daß wenigstens ein Teil derselben bei der Bakterieneinspritzung zugrunde gehen und dabei das Komplement abgeben würde, das nach METSCHNIKOFF den zellfreien Körperflüssigkeiten fehlen soll.

Bedenkt man nun aber, daß es wohl überhaupt kaum möglich sein dürfte, eine Versuchsanordnung zu treffen, gegen welche der besagte Einwurf nicht erhoben werden könnte*) und bei welcher sich ein Zerfall auch nur einiger weniger Leukocyten mit Sicherheit ausschließen ließe, so erkennt man, daß die weitere Verfolgung dieser Gedankengänge schließlich zu ganz ähnlichen Subtilitäten hinführen muß, wie sie uns bei der Erörterung der Phagocytosefrage entgegengetreten sind, und wir werden daher ebensowenig wie dort zu einem wirklich abschließenden Urteile gelangen können, sondern werden uns mit dem bescheideneren „non liquet" begnügen müssen.

Immerhin kann man aber, das bisher Gesagte zusammenfassend, betonen, daß

1. schon die möglichst unveränderten Körperflüssigkeiten sicher freie Komplemente enthalten, daß

*) Dies gilt auch von einem geistreich ausgedachten Versuche GRUBERs, welcher die Präexistenz von Komplementen in den Körpersäften dadurch nachzuweisen suchte, daß er Meerschweinchen inaktiviertes hämolytisches Immunserum in die Bauchhöhle einspritzte und zeigte, daß dabei zunächst eine Erhöhung, dann aber eine rapide Erniedrigung der Erythrocytenmenge im Blute (von 5,5—6 Millionen auf

2. auch an leukocytenarmen Körperstellen zweifellos eine extrazelluläre Bakterienauflösung beobachtet werden kann und daß
3. METSCHNIKOFFS Argumente gegen die Bedeutung des PFEIFFERschen Phänomens nicht als zwingend angesehen werden können.

Einstweilen dürfte daher wohl für die deutschen Immunitätsforscher kein Grund vorliegen, von ihren Anschauungen über die extrazelluläre Bakteriolyse abzugehen.

Woher stammen nun die bei den Serumwirkungen beteiligten Komplemente?

Wir haben bereits mehrfach Gelegenheit gehabt, hervorzuheben, daß METSCHNIKOFF deren Ursprung in die Leukocyten verlegt, und zwar stützt sich dieser Forscher hierbei sowohl auf Arbeiten, die aus der Schule BUCHNERS, wie auf solche, die aus seinem eigenen Laboratorium hervorgegangen sind. Ohne auf die historische Entwicklung dieser Lehre näher einzugehen, wollen wir hier nur die hauptsächlichsten Tatsachen kennen lernen, welche hierfür zu sprechen scheinen.

Erzeugt man bei Kaninchen durch intrapleurale oder intraperitoneale Injektion von Aleuronatbrei sterile, leukocytenreiche Exsudate und prüft dieselben auf ihre baktericide Wirksamkeit, so findet man, daß sich dieselben häufig dem Blute und Blutserum desselben Tieres beträchtlich überlegen erweisen. Beistehende Tabelle, welche eine Versuchsreihe BUCHNERS wiedergibt, die mit Bacterium coli angestellt wurde, läßt diesen Unterschied sehr deutlich erkennen.

Baktericider Versuch mit Bact. coli.

Proben	Aussaat	nach 2 Stunden	nach 6 Stunden	nach 24 Stunden
Blutserum	26 520	2760	6360	∞
Exsudat, unverändert	24 120	3600	70	87
Exsudat, gefroren	22 800	480	30	17
Exsudat, auf 60° erw.	28 560	sehr zahlreich	∞	—
Blutserum, auf 60° erw.	17 280	sehr zahlreich	∞	—

Daß bei diesen Versuchen nicht etwa phagocytäre Vorgänge als Ursache der beobachteten Keimverminderung anzusehen waren, das beweist die starke baktericide Wirkung jener Exsudatproben, welche frieren gelassen und wieder aufgetaut worden waren, und deren Leukocyten, wie die genaue mikroskopische Betrachtung lehrte, durch diese Prozeduren ihre Lebens- und Bewegungsfähigkeit eingebüßt hatten.

0,9—0,8 Millionen im Kubikmillimeter) auftritt, welch letztere mit einer intensiven Hämoglobinurie einhergeht und schließlich zum Tode führt, also wohl auf eine Zerstörung großer Mengen von roten Blutkörperchen zurückgeführt werden muß.

METSCHNIKOFFS Schüler LEVADITI nimmt jedoch auch in diesem Falle nicht eine extrazelluläre Auflösung der Erythrocyten an, sondern läßt dieselben vorwiegend in den Phagocyten der Milz zugrunde gehen.

Setzt man derartige stark baktericide Exsudate zu aktivem Serum hinzu, so wird dessen keimtötende Wirksamkeit noch erheblich gesteigert. Aber auch eine Vermehrung der Leukocyten des Blutes, eine Hyperleukocytose, wie sie durch Einspritzung der verschiedensten Substanzen künstlich hervorgerufen werden kann, hat einen ganz ähnlichen Effekt und vermehrt die baktericiden Kräfte des Serums mehr oder weniger beträchtlich, so daß also zweifellos eine Beziehung zwischen dem Leukocytengehalt und der Wirksamkeit der betreffenden Flüssigkeiten zu bestehen scheint.

Zentrifugiert man nun aus einem solchen Aleuronatexsudat, das fast ausschließlich polynucleäre Elemente oder Mikrophagen enthält, die weißen Blutkörperchen ab, wäscht dieselben so lange mit physiologischer Kochsalzlösung, bis sie von den anhaftenden Flüssigkeitsspuren vollkommen befreit sind und tötet sie dann durch Gefrierenlassen und Wiederauftauen ab, so geben die Zellen bei längerer Digestion im Brutschranke reichliche Mengen baktericider Substanzen ab, welche, wie die des Serums, bei 55° ihre Wirksamkeit verlieren, also inaktiviert werden.

Nimmt man an, daß diese aus den weißen Blutkörperchen ausgelaugten bakterienfeindlichen Stoffe wirklich mit den Bakteriolysinen des Serums identisch sind, wofür ja in der Tat manches zu sprechen scheint, so wird durch diese Versuche zweifellos der leukocytäre Ursprung der letzteren recht wahrscheinlich gemacht.

Gengou hat die von Bail, Hahn, Schattenfroh und anderen Forschern festgestellten Tatsachen vollauf bestätigt und hat eine neue sehr interessante Beobachtung hinzufügen können. Wie bereits erwähnt, bestehen die nach Aleuronateinspritzung angesammelten Exsudate fast ausschließlich aus Mikrophagen, also aus kleinen, polymorphkernigen Leukocyten. Verschafft man sich nun aber Exsudate, die reich an Makrophagen sind, was ohne Schwierigkeit gelingen soll, wenn man Kaninchen ausgelaugte Meerschweinchenerythrocyten in die Pleurahöhle injiziert, und extrahiert die abzentrifugierten und gewaschenen Blutzellen in derselben Weise, wie wir dies eben für die Mikrophagen der Aleuronatexsudate beschrieben haben, so findet man die so erhaltenen Flüssigkeiten nur ganz schwach baktericid oder sogar vollkommen wirkungslos. Es scheint also, daß nur die polynucleären Leukocyten als Quelle der baktericiden Substanzen des Serums anzusehen sind, daß hingegen die mononucleären Makrophagen entweder gar keine oder nur sehr wenig bakteriolytische Komplemente produzieren.

Dagegen sollen die Makrophagen nach Metschnikoffs Schüler Tarasséwitsch die Ursprungsstätte der hämolytischen Komplemente darstellen, so daß sich also folgendes sehr einfache Schema ergeben würde:

A. Mikrophagen: nehmen, wie wir in dem Kapitel über Phagocytose gesehen haben, mit Vorliebe Bakterien auf; produzieren ein bakteriolytisches Komplement. (Mikrocytase nach Metschnikoffs Nomenklatur.)

B. Makrophagen: nehmen besonders tierische Zellen, unter anderem rote Blutkörperchen, in ihr Inneres auf; produzieren ein hämolytisches Komplement. (Makrocytase.)

Leider hat jedoch eine aus dem Ehrlichschen Institut hervorgegangene Arbeit von Korschun und Morgenroth gezeigt, daß Tarasséwitsch bei seinen Versuchen über die Makrocytase einer Täuschung unterlegen ist und daß die von ihm aus makrophagenhaltigen

Organen gewonnenen Extrakte zwar hämolytische Eigenschaften besitzen, daß die wirksamen Substanzen derselben sich aber durch ihre Resistenz gegen einstündiges Erhitzen auf 100°, durch ihre Alkohollöslichkeit, durch die mangelnde Komplexität ihrer Wirkung sehr wesentlich von den Komplementen des Blutserums unterscheiden. Wir besitzen daher gegenwärtig keine sicheren Anhaltspunkte dafür, an welcher Stelle die hämolytischen Komplemente gebildet werden. Allerdings sind auch über den Ursprungsort der bakteriolytischen Komplemente die Akten noch durchaus nicht geschlossen. Hat doch ASCHER gezeigt, daß diejenigen Komplemente, welche inaktives Choleraimmunserum zu aktivieren vermögen, keinerlei Beziehungen zu den Leukocyten besitzen, daß aber auch andere Organe nicht mit Sicherheit als die Komplementbildner angesprochen werden können.

Es scheint daher, daß die wirksamen Substanzen der Sera nicht alle am selben Orte entstehen. Ein Urteil über die verschiedenen in dieser Richtung vorliegenden Versuche zu gewinnen, ist übrigens schon aus dem Grunde sehr schwierig, weil dieselben zum größten Teil noch vor dem durch EHRLICH und seine Schüler erbrachten Nachweis von der komplexen Natur der Lysine angestellt wurden und daher naturgemäß hierauf keine Rücksicht zu nehmen vermochten. Späteren Forschungen bleibt daher die Entscheidung vorbehalten, wo die Ambozeptoren der normalen Sera und wo die dazugehörigen Komplemente ihren Ursprung nehmen.

Noch einer Streitfrage müssen wir hier kurz Erwähnung tun, die sich an die oben besprochenen Studien über die Herkunft der „Alexine“ aus den Leukocyten angeschlossen hat. Während nämlich METSCHNIKOFF, wie wir gesehen haben, die baktericiden Substanzen nur durch Zerfall der weißen Blutkörperchen freiwerden ließ, deren Übergang in das Blut somit als einen Absterbevorgang auffaßte, suchten BUCHNER und seine Schüler darzutun, daß dieselben auch durch einen Sekretionsvorgang, nach Art von Verdauungssäften, von den lebenden und intakten Zellen abgesondert werden können. Man suchte diesen Nachweis dadurch zu erbringen, daß man Leukocyten in inaktiviertem Serum fremder Tierspezies aufschwemmte und zeigte, daß das Gemisch allmählich baktericide Eigenschaften annahm. Da die Leukocyten in dem inaktiven Serum keinerlei Schädigung erleiden sollten, welche deren Tod und Auflösung hätten bedingen können, so folgerte man, daß dieselben jene baktericiden Substanzen nur auf dem Wege einer aktiven Sekretion abgeschieden haben konnten. Nach unseren früheren Ausführungen ist es wohl klar, daß damit die Beweisführung wieder auf ein Gebiet hinübergespielt wurde, auf welchem selbst die subtilsten Experimente nicht zu einer Entscheidung führen können, und in der Tat hat denn auch METSCHNIKOFF sofort gegen diese Versuche der BUCHNERschen Schule seinen stereotypen, diesmal aber wohl sehr berechtigten Einwand erhoben, daß fremdes Serum auch nach dem Erhitzen eben keine ganz unschädliche Flüssigkeit für so zarte Gebilde sei, wie es die Leukocyten darstellen. Da überdies die Zahl der sicher intakten und lebenden Leukocyten bei diesen Versuchen nach TROMMSDORF nur 60–80 % der Gesamtmenge betrug, so daß also schlimmstenfalls 20 bis 40 % derselben abgestorben sein konnten, so wird man wohl zugeben müssen, daß der Nachweis einer Sekretion der wirksamen Substanzen durch die Leukocyten nicht als gelungen gelten kann. Damit ist natürlich die Existenz eines solchen Vorganges durchaus

noch nicht ausgeschlossen, es wird aber neuer Forschungen und insbesondere neuer Methoden bedürfen, um dieselbe einwandfrei sicherstellen zu können.

Ich möchte übrigens hier hervorheben, daß meines Erachtens der Frage, ob die Bakteriolysine durch Sekretionsvorgänge oder durch Zellzerfall in Freiheit gesetzt werden, doch nur eine ziemlich untergeordnete Bedeutung zukommt. Der Grund, weshalb BUCHNER die Sekretionstheorie so sehr am Herzen lag, ist wohl darin zu suchen, daß er befürchtete, die wichtige Rolle der von ihm so eingehend studierten baktericiden Serumwirkungen im Kampfe gegen die Infektionserreger könnte geschmälert erscheinen, wenn sich die aktiven Stoffe als Zerfallsprodukte der Leukocyten herausstellen würden.

Bedenkt man nun aber, daß zweifellos schon im normalen Stoffwechselgetriebe des Organismus Leukocyten zugrunde gehen und ihre bakteriolytischen „Endoenzyme“ an das Blut abgeben können, daß ferner auch in Exsudaten, welche sich infolge lokaler Bakterieninvasion ansammeln, sicher ein Teil der fragilen zelligen Elemente unter dem Einflusse der baktericiden Giftstoffe — z. B. der Leukocidine — der Auflösung verfällt, so leuchtet wohl ein, daß zu der obigen Befürchtung keinerlei Grund vorhanden ist. Denn, wie HAHN bei einer Gelegenheit sehr richtig hervorhebt, der Punkt, um den sich die Frage dreht, ist nur der: „Ist die Vernichtung der Bakterien an die Gegenwart der lebenden Zelle gebunden, kann diese Wirkung nur direkt von der organisierten Substanz ausgehen, oder sind die baktericiden Substanzen auch von den Leukocyten abtrennbar, kann die bactericide Wirkung auch ohne die Gegenwart der lebenden Zelle, durch gelöste Stoffe, die von den Leukocyten ausgeschieden werden, erfolgen?“ Ist das letztere der Fall, wie wir durch unsere Ausführungen zum mindesten wahrscheinlich gemacht zu haben glauben, dann erscheint der spezielle Vorgang, durch welchen die Bakteriolysine in die Körpersäfte gelangen, ziemlich irrelevant, vorausgesetzt nur, daß derselbe schon physiologischerweise stattfindet und einen gewissen Gehalt an wirksamen Substanzen in diesen Flüssigkeiten aufrecht erhält. Dieser Forderung dürfte aber die Annahme eines konstant vor sich gehenden Leukocytenzerfalles im Organismus wohl genau ebenso Genüge leisten, wie die Sekretionstheorie.

Nachdem wir nun die Grundtatsachen der baktericiden Serumwirkungen in großen Zügen kennen gelernt haben, drängen sich uns sofort eine Reihe weiterer Fragen auf, welche uns wieder zu der Betrachtung des infizierten tierischen Organismus zurückführen.

Die Studien, deren Ergebnisse wir bisher kurz mitgeteilt haben, bezogen sich lediglich auf das Serum gesunder Individuen. Wie verhalten sich jedoch die baktericiden Kräfte des Blutes beim erkrankten, insbesondere beim infizierten Tiere?

Diese Frage ist von einer Reihe von Autoren für die Milzbrandinfektion experimentell in Angriff genommen worden und hat zunächst von den verschiedenen Seiten eine ziemlich widersprechende Beantwortung erfahren. Allmählich haben sich jedoch die Anschauungen geklärt, die einander scheinbar ganz unvermittelt gegenüberstehenden Versuchsergebnisse der Experimentatoren konnten unter gemeinsame Gesichtspunkte gebracht werden und es dürfte heute folgende Darstellung des Sachverhaltes gegeben werden können.

Die Milzbranderkrankung des Kaninchens ist zunächst, wie auch CONRADI hervorgehoben hat, eine rein lokale. WILDE, der eine, wie es scheint, abschließende Untersuchung über diese Frage veröffentlicht hat, schildert den Verlauf dieser Infektion in ungefähr folgender Weise: Ganz unabhängig vom Infektionsmodus gelangen die Milzbrandbazillen schon sehr bald in die Kapillaren der inneren Organe, besonders der Milz, welche ihnen wohl besonders günstige Wachstumsbedingungen bieten müssen; bei der hier erfolgenden Vermehrung werden immer einzelne der aus den Kapillaren in größere Gefäße hineinwuchernden Bazillen vom Blutstrom losgespült und gelangen so in das zirkulierende Blut, wo sie teils durch die Schutzstoffe vernichtet werden, teils sich in neuen Kapillargebieten derselben oder anderer Organe festsetzen. So bilden sich im Verlaufe der Erkrankung stets neue Infektionsherde, von welchen aus immer größere Mengen von Bazillen in den Kreislauf gelangen, bis schließlich die Reservekräfte des Organismus erschöpft sind und eine förmliche Wucherung der Bazillen im zirkulierenden Blute stattfindet.

Diese Überschwemmung des Blutes und aller Gewebe mit Milzbrandbazillen tritt jedoch erst in der Agonie ein. In früheren Stadien finden sich zwar im Blute auch nicht selten vereinzelte Bazillen, welche durch die Plattenmethode nachgewiesen werden können, bei mikroskopischer Betrachtung erscheint jedoch dasselbe noch keimfrei. Solange dies nun der Fall ist, erweist sich auch die baktericide Kraft des Serums vollkommen ungeschwächt; von dem Momente ab hingegen, wo sich auch mikroskopisch größere Mengen von Anthraxbazillen im zirkulierenden Blute nachweisen lassen, ist auch das keimtötende Vermögen desselben entweder vollkommen erloschen oder doch in rapider Abnahme begriffen.

Da nun, wie wir durch die bereits mehrfach zitierten Arbeiten von RADZIEWSKY wissen, im ganzen Verlauf der infektiösen Erkrankung beträchtliche Bazillenmengen der extrazellulären Auflösung verfallen, wobei die entsprechenden wirksamen Substanzen der Säfte aufgebraucht oder gebunden werden, so beweist uns das Konstantbleiben der baktericiden Serumwirkung bis zum letzten Moment, wo die Agone einsetzt, daß der Organismus so lange imstande sein muß, diese fortwährenden Verluste durch Neubildung von Bakteriolysinen zu decken, und daß erst dann, wenn seine regenerativen Kräfte erlahmen, ein Masseneinbruch von Anthraxbazillen in die Blutbahn erfolgt.

Ganz analoge Verhältnisse scheinen auch bei anderen Infektionskrankheiten zu bestehen. So finden sich z. B. bei der menschlichen Pest im Blute stets nur vereinzelte Stäbchen vor, solange sich die baktericide Wirkung desselben intact erhält, und erst in den letzten Stadien der Erkrankung, wo die Schutzkraft des Serums erlischt, tritt auch in der Blutbahn eine reichliche Vermehrung der Mikroorganismen ein. Untersucht man daher das Blutserum von schwer septisch erkrankten Individuen auf seine lytischen Fähigkeiten, so findet man meist weder quantitative noch qualitative Unterschiede gegenüber dem normalen menschlichen Serum, indem die Schutzstoffe bis kurz vor dem Tode immer wieder regeneriert werden.

Diese Tatsache ist für die Theorie der Infektion von größter Bedeutung, denn sie beweist uns, daß für die Vernichtung der eingedrungenen Mikroben nicht nur der momentane Gehalt der Körper-

säfte an bakterienfeindlichen Substanzen in Betracht kommt, sondern der ganze Vorrat, der überhaupt von dem Organismus mobil gemacht werden kann.

Diese Erkenntnis zieht nun aber eine weitere, nicht weniger wichtige Konsequenz nach sich.

Wenn nämlich nicht so sehr der aktuelle Gehalt der Gewebsflüssigkeiten an bakteriolytischen Schutzstoffen als der potentiell aufgespeicherte Vorrat für den Verlauf der Infektionskrankheiten entscheidend ist, dann wird man sich wohl auch nicht darüber wundern dürfen, wenn ab und zu Tiere, deren Serum normalerweise gewissen Krankheitserregern gegenüber nur sehr geringe Wirksamkeit besitzt, deren Vermehrung und Generalisation im Organismus doch erheblichen Widerstand entgegenzusetzen vermögen. Es kommt eben im speziellen Falle nicht darauf an, wie groß der normale Gehalt der Säfte an diesen Schutzstoffen zu sein pflegt, sondern vielmehr darauf, welche Mengen von Bakteriolysinen der Organismus gegebenenfalls im entscheidenden Moment an der Invasionsstelle der Bakterien zu konzentrieren vermag. Dabei mag der baktericide Wert der übrigen Organe und Säfte vermehrt, normal oder sogar vermindert sein — maßgebend für den Ausgang des Kampfes zwischen Geweben und Mikroorganismen kann immer nur die Konzentration sein, welche die Schutzstoffe am Orte der Bakterienansiedelung selbst, also am Kriegsschauplatze, besitzen.

Es ist dies vielleicht nicht überflüssig, sich zu vergegenwärtigen, da häufig von den Widersachern der Alexintheorie gegen dieselbe ins Feld geführt wird, daß die baktericide Wirksamkeit des Blutes einer Tierspezies manchmal nicht mit deren Widerstandsfähigkeit gegen gewisse Mikroorganismen parallel einhergeht. Eines der bekanntesten und am meisten zitierten Beispiele dieser Art liefert das Verhalten des Hundes gegenüber der Milzbrandinfektion. Erwachsene Hunde sind nämlich gegen den Anthraxbazillus vollkommen immun, gleichwohl besitzt aber deren Serum so gut wie keine keimtötenden Eigenschaften dieser Bazillenart gegenüber. Wie aus dem Vorhergegangenen klar geworden sein dürfte, liegt jedoch darin vom Standpunkt einer erweiterten Alexintheorie, die das Problem der Resistenz gegen Infektionserreger nicht statisch, sondern dynamisch auffaßt, gar kein Widerspruch, da ja die Schutzstoffe erst am Ort der Injektion entstehen können. Übrigens hat Bail vor kurzem gezeigt, daß das Serum des Hundes denn noch nicht aller spezifischen Beziehungen zu dem Anthraxbazillus entbehrt. Es besitzt dasselbe nämlich einen, wie es scheint, nur zu dem Milzbrandstäbchen passenden Ambozeptor, der durch Zusatz geringer Mengen von aktivem Kaninchenserum zu einem sehr wirksamen Bakteriolysin komplettiert wird. Die hierzu erforderlichen Quantitäten des Kaninchenserums sind hierbei ganz außerordentlich geringe: oft genügt nämlich schon 0,001 oder 0,0005 ccm desselben, um einen Kubikzentimeter Hundeserum zu aktivieren und etwa 100 Milzbrandindividuen abzutöten. Wie man sieht, bedarf es also an der Invasionsstelle nur der Produktion geringer Mengen eines geeigneten Komplementes, um die sonst wenig wirksamen Körpersäfte des Hundes in stark baktericide und milzbrandfeindliche Flüssigkeiten zu verwandeln, eine Veränderung, die unter Umständen vollkommen ausreichen würde, um die hohe Widerstandsfähigkeit dieses Tieres gegenüber dem Anthraxbazillus zu erklären.

Auch das entgegengesetzte Verhalten mancher Tierspezies hat als Argument gegen die Bedeutung der baktericiden Serumwirkungen im Kampf mit den pathogenen Keimen dienen müssen. So ist z. B. das Kaninchen recht empfänglich gegen Anthrax, trotzdem zeigt dessen Serum starke baktericide Wirkung und LUBARSCH hat sogar nachgewiesen, daß dasselbe Kaninchen, dessen Blutserum im Reagensglas 53,700 Keime vernichtet hatte, nach einer Impfung mit ca. 16000 Keimen zugrunde ging. Trotzdem beweist auch dies nichts gegen die Alexintheorie, denn die einverleibten Bazillen bleiben ja, selbst wenn sie direkt in die Blutbahn eingespritzt werden, nur wenige Minuten mit dem Plasma in Berührung, um sofort in den Kapillaren gewisser Organe abfiltriert zu werden. Dort aber erfahren sie — in ähnlicher Weise wie bei dem BUCHNERschen Versuch mit dem Wattebausch — einen gewissen Schutz vor den baktericiden Substanzen des Blutes, können sich in den Geweben ungestört fortentwickeln und schließlich das Krankheitsbild hervorrufen, dessen Genese wir oben beschrieben haben. In vitro hingegen ist nicht nur die Einwirkung des Serums auf die Bazillen eine bei weitem längere, auf Stunden hin ausgedehnte, sondern es fehlt jene Rückendeckung, die die Bazillen offenbar in den Geweben des Kaninchens erfahren und durch die sie vor der Bakteriolyse bewahrt bleiben. Dazu kommt noch, daß nach Versuchen von BAIL und PETTERSSON die Gewebe des Kaninchens direkt die Fähigkeit besitzen, die entsprechenden, im Serum enthaltenen, baktericiden Amboceptoren an sich zu reißen und unwirksam zu machen, wodurch natürlich die Lebensbedingungen der Bakterien in den Geweben noch erheblich verbessert werden, da sie in einem Medium vegetieren, das relativ arm an baktericiden Substanzen ist. Der wesentliche Unterschied, der hierbei zwischen Hund und Kaninchen zu supponieren wäre, wäre also der, daß das Kaninchen nicht zu einer lokalen Anhäufung der Bakteriolysine entsprechend befähigt wäre, um dem Vermehrungsbestreben der Milzbrandbazillen erfolgreich entgegentreten zu können.

Der Ausgang der Infektion ist aber auch hier nicht an einen momentanen Zustand der Gewebe und Säfte gebunden zu denken, sondern muß als das endliche Ergebnis zweier einander fortwährend entgegenarbeitenden Prozesse aufgefaßt werden: der Bakterienvermehrung einerseits, der Produktion schützender, bakterienfeindlichen Stoffe am Orte der Invasion anderseits.

Da wir nun aber gesehen haben, daß wenigstens ein Teil dieser Stoffe seinen Ursprung in weißen Blutkörperchen nehmen dürfte, so kann man wohl annehmen, daß gerade die Anhäufung der letzteren in der Umgebung des Infektionsherdes, also deren positive Chemotaxis, mit zu der nötigen Konzentrierung der Schutzstoffe am Kampfplatze beitragen wird, und so hat denn schon BUCHNER den bedeutungsvollen Satz ausgesprochen, daß die Leukocyten eine wichtige Funktion bei den natürlichen Abwehrvorrichtungen des Organismus besitzen, und zwar weniger im Sinne einer Phagocytose, als im Sinne einer Produktion bakterienfeindlicher Substanzen.

Überblicken wir nunmehr nochmals die verschiedenartigen Tatsachen, die wir im Verlaufe unserer bisherigen Besprechungen kennen gelernt haben, und suchen wir dieselben zu einem einheitlichen und sozusagen schematischen Bilde zu vereinen, so können wir den Verlauf der Infektion und der daran anknüpfenden krankhaften Reaktion des Organismus etwa in folgender Weise schildern:

Sind die Infektionserreger auf irgend einem Wege in die Gewebe des tierischen Organismus eingedrungen und finden sie daselbst die geeigneten physikalischen (osmotischer Druck etc.) und chemischen (Reaktion, Nährstoffe usf.) Vorbedingungen für ihre Entwicklung, so beginnen sie sich zu vermehren. Ein Teil dieser neugebildeten Keime wird mit den bereits an dem betreffenden Orte vorhandenen baktericiden Stoffen der Gewebssäfte in Berührung treten, von denselben abgetötet werden und zerfallen. Die hierbei frei werdenden Inhaltsstoffe der Mikroben locken aus den Blutgefäßen Leukocyten an, welche entweder durch aktive Sekretion oder durch ihren Zerfall neue bakterienfeindliche Substanzen in die Gewebsflüssigkeit abgeben und so zu erneutem Absterben von Krankheitserregern Veranlassung geben. Ein Teil der abgetöteten Mikroorganismen wird dabei von Phagocyten aufgenommen und weiter transportiert, aber auch lebende Keime können in das Innere der weißen Blutkörperchen gelangen und entweder daselbst zugrunde gehen oder aber sich in denselben vermehren und, nachdem sie ihre Wirtszellen zerstört haben, wieder ins Freie treten.

Sowohl die von den lebenden Mikroben produzierten Toxine wie die in Lösung gegangenen Proteine der Bakterienleichen rufen in der Umgebung des Krankheitsherdes mehr oder minder intensive pathologisch-anatomische Veränderungen hervor, die sich je nach Art und Intensität des gesetzten Reizes als Entzündung, Eiterung, Nekrose, Gewebsproliferation usw. dokumentieren. Mit der Säftezirkulation gelangen die genannten Giftstoffe aber auch in entfernter gelegene Organe und rufen durch deren Schädigung jene Intoxikationserscheinungen hervor, die das Bild der schweren Infektionskrankheit charakterisieren.

Unterdessen nimmt der Kampf an der Infektionsstelle seinen Fortgang. Jede neue Bakteriengeneration, die entsteht, erscheint ihrem Milieu etwas besser angepaßt, als die vorhergehende, die Virulenz der Mikroben nimmt also zu. Andererseits wächst aber auch die Abwehrreaktion des Organismus, die Menge der produzierten Schutzstoffe vermehrt sich, das Phänomen der extrazellulären Bakteriolyse nimmt immer größere Ausdehnung an, auch die Phagocytose kann deutlicher zutage treten. Allmählich beginnen vereinzelte lebende Keime in die Blutbahn zu geraten, wo sie entweder bald zugrunde gehen oder aber in den Kapillaren gewisser Organe stecken bleiben. Siedeln sie sich in diesen Organen an, so bilden sie Metastasen, erzeugen ähnliche Krankheitserscheinungen, wie am Orte ihrer primären Invasion und können ihrerseits wieder zur weiteren Verbreitung des infektiösen Prozesses beitragen.

Der schließliche, günstige oder ungünstige Ausgang der Erkrankung hängt dabei, wie leicht einzusehen ist, von zwei verschiedenen Faktoren ab: einmal davon, ob es dem Organismus gelingt, der Bakterienwucherung Einhalt zu gebieten, also schließlich alle pathogenen Keime zu vernichten; zweitens aber davon, ob er die Giftwirkung zu überstehen vermag, welche von den Stoffwechselprodukten der Bakterien, von ihren Toxinen, wie von ihren Zerfallsprodukten, den Proteinen, ausgeht.

Aus dieser Darstellung ergibt sich daher, daß der letale Ausgang der Infektionskrankheiten in doppelter Weise begründet sein kann: entweder nämlich durch die relative Insuffizienz der Entgiftungsvorrichtungen, über welche der Organismus verfügt und welche sich noch geltend machen kann, wenn alle Mikroben bereits vernichtet und aufgelöst sind, oder aber durch das allmähliche Versagen der bakte-

riolytischen Abwehrvorrichtungen. Im ersteren Falle wird die bakteriologische Untersuchung in den Säften und Geweben des gestorbenen Individuums keine Krankheitserreger mehr auffinden können, im letzteren Falle hingegen werden gegen das Ende der Erkrankung immer größere Bakterienmengen in die Zirkulation gelangen und schließlich den ganzen Organismus überschwemmen. Zwischen diesen beiden extremen Formen, der Toxinämie und der Bakteriämie, bestehen natürlich alle möglichen Übergangsstadien, je nach dem Grade der Ausbreitung, welchen die Mikroorganismen, vom ersten Ort ihrer Ansiedlung ausgehend, im Tierkörper erfahren, und je nach den Geweben, in welchen sie sich zu lokalisieren vermögen.

Damit dürfte der Verlauf des Infektionsvorganges in großen Zügen charakterisiert sein, und wir wollen uns nun in der nächsten Vorlesung mit den Veränderungen beschäftigen, welche nach Überstehen der Infektionskrankheiten im Organismus zurückbleiben.

Literatur.

Gengou, Annal. de l'inst., Pasteur, Bd. XV, 1901.
Hewlett, Archiv f. experim. Pathol. u. Therap., Bd. IL, 1903.
Delezenne, Arch. de physiol., 1897.
Falloise, Bull. de l'Acad. roy. de Belgique 1903.
Lambotte, Zentralblatt f. Bakt., I. Abt., Bd. XXXIV, 1903.
Sweet, Zentralblatt f. Bakt., I. Abt., Bd. XXXIII, 1903.
Levaditi, Annal. de l'inst., Pasteur, Bd. XV, 1901.
Metschnikoff, Immunität bei Infektionskrankheiten.
R. Pfeiffer, Deutsche med. Wochenschr., 1896.
Abel, Zentralblatt f. Bakt., 1896.
Ascher, Zentralblatt f. Bakt., I. Abt., Bd. XXXII, 1902.
Gruber, Münchn. med. Wochenschr., 1901.
Buchner, Münchn. med. Wochenschr., 1894.
Hahn, Arch. f. Hyg., Bd. XXV.
Schattenfroh, Arch. f. Hygiene, 1897.
Bail, Zeitschr. f. Hyg., Bd. XXX, 1897.
Tarasséwitsch, Annal. de l'inst. Pasteur, 1902.
Korschun und Morgenroth, Berl. klin. Wochenschr., 1902.
Trommsdorf, Arch. f. Hyg., Bd. XL, 1901.
Conradi, Zeitschrift f. Hyg., Bd. XXXIV, 1900.
Wilde, Zeitschrift f. Hyg., Bd. XXXVII, 1901.
Radziewsky, Zeitschrift f. Hygiene, Bd. XXXVII, 1901.
Bail, Zentralblatt f. Bakt., I. Abt., Bd. XXXIII, 1903.
Lubarsch, Zentralblatt f. Bakt., Bd. VI, 1889.
Buchner, Münchner med. Wochenschr., 1894.

X. Die aktive Immunisierung und ihre Folgen.

Die Antikörper. I.

Wir haben in einer der vorhergehenden Vorlesungen dargelegt, daß im Verlaufe infektiöser Erkrankungen eine nicht unbeträchtliche Menge von Bakterien zugrunde geht, aufgelöst wird und zur Resorption gelangt. Diese Resorption, von zum Teil sehr giftigen Leibesbestandteilen der Bakterien sowie ihrer giftigen Sekretionsprodukte, der Toxine, wird nun von dem erkrankten Organismus mit einer Reaktion beantwortet, welche die Entgiftung und Unschädlichmachung dieser Stoffe zum Ziele hat, also den deutlichen Charakter einer Abwehrvorrichtung besitzt. Diese Reaktion führt zu Veränderungen im Organismus, welche denselben in vielen Fällen befähigen, einer erneuten Infektion mit dem gleichen Krankheitserreger so energischen Widerstand entgegenzusetzen, daß entweder gar keine oder doch nur eine ganz leichte und abortive Erkrankung erfolgt. Es findet also — wie man sich ausdrückt — im Verlauf der ersten Erkrankung eine natürliche Immunisierung des Organismus statt und das Resultat derselben ist eben dessen erworbene Immunität.

Wir wollen uns einstweilen nicht näher mit den verschiedenen Formen der Immunität befassen, sondern eine eingehendere Analyse derselben auf einen späteren Zeitpunkt verschieben, bis wir nämlich die außerordentlich mannigfaltigen Veränderungen kennen gelernt haben, welche die Abwehrkräfte des Organismus durch die Immunisierung erfahren. Eine rationelle Einteilung der Immunitätsphänomene wird sich dann von selbst als natürliche Konsequenz dieser Vorstudien ergeben.

Wir wollen vielmehr nur darauf hinweisen, daß man nach Ehrlichs Vorgang diese, durch Überstehen einer Krankheit erworbene Immunität, bei welcher der Organismus also durch Betätigung seiner eigenen reaktiven Kräfte sich gegen die infektiösen Schädlichkeiten zu schützen weiß, als aktive zu bezeichnen pflegt, im Gegensatz zu einer anderen Form der Immunität, bei welcher sich der betreffende Organismus rein passiv verhält und seine Widerstandsfähigkeit nur der Einverleibung schützender Substanzen verdankt, welche in einem anderen Individuum durch aktive Immunisierung entstanden waren.

Es wäre nun vielleicht naheliegend, anzunehmen, daß die Schwere der überstandenen Erkrankung in einem direkten Verhältnis zu dem Grade der erworbenen Resistenz steht. Diese Annahme wäre jedoch sicher eine irrige. Wie die Erfahrungen, die man bei größeren Epidemien gemacht hat, lehren, verleiht eine ganz leichte ambulatorische Erkrankung an Typhus oder Cholera oft eine ebenso hochgradige Immunität

gegen diese pathogenen Mikroorganismen, wie eine schwere Affektion mit hohem Fieber und bedrohlichen Allgemeinerscheinungen, und es erscheint daher die Schwere der letzteren für den Vorgang der Immunisierung als ziemlich irrelevant. Diese überaus wichtige Tatsache bildet ja geradezu die Grundlage aller unserer Immunisierungsbestrebungen, die beabsichtigen, den Menschen oder Tieren die Gefahren einer schweren Erkrankung zu ersparen und ihnen, ohne die Reservekräfte des Organismus in überflüssiger Weise in Anspruch zu nehmen, mit einem Minimum an Aufwand jene Widerstandsfähigkeit zu verleihen suchen, welche, dem natürlichen Laufe der Dinge folgend, nur um den Preis hochgradiger Gesundheitsstörung erkauft werden kann.

Da nun aber einerseits die schweren Krankheitserscheinungen, die im Verlaufe von Infektionsprozessen beobachtet werden, auf die Resorption giftiger bakterieller Substanzen zurückgeführt werden müssen, andererseits aber wieder gerade die Resorption dieser Gifte die Vorbedingung für die immunitätverleihende, heilsame Reaktion darstellt, so erhebt sich sofort die Frage, wie es denn möglich ist, diese beiden Vorgänge, die an dasselbe stoffliche Agens geknüpft erscheinen, voneinander zu trennen und die Schädigungen der Giftwirkung zu vermeiden, ohne zu gleicher Zeit des immunisatorischen Nutzeffektes verlustig zu werden.

Dies gelingt nun durch sehr verschiedenartige Kunstgriffe.

Wie alle Giftstoffe, haben natürlich auch die in den Bakterienkulturen gebildeten eine untere Grenze ihrer quantitativen Wirksamkeit, von welcher abwärts keine Krankheitserscheinungen mehr ausgelöst werden. Erst wenn diese minimale krankmachende Dosis überschritten wird, treten Vergiftungssymptome auf. Während nun bei dem natürlichen Verlaufe der Infektionskrankheiten offenbar große Mengen giftiger Substanzen in den Kreislauf gelangen, ohne daß wir es in den meisten Fällen verhindern können, haben wir bei unseren künstlichen Immunisierungsversuchen die Dosierung der Giftstoffe bis zu einem gewissen Grade in der Hand, und wir können die einzuführenden Mengen derselben so niedrig wählen, daß nur eben eine leichte Störung des Wohlbefindens, aber keine ernstliche Erkrankung eintritt. Es hat sich nämlich — man muß sagen glücklicherweise — gezeigt, daß auch derartig kleine Giftdosen schon hinreichen können, um eine gewisse Grundimmunität, wie man sich ausdrückt, zu schaffen. Von dieser Grundimmunität ausgehend, kann man dann mit der Giftdose in passenden Zeitintervallen immer mehr und mehr steigen, bis man zu hohen Vielfachen der ursprünglichen, einfach letalen Giftdosis gelangt ist und bis von dem immunisierten Individuum Mengen reaktionslos vertragen werden, welche ein normales mit voller Sicherheit töten würden.

Leider hat diese einfachste Form der Immunisierung aber doch nur beschränkte Anwendbarkeit. Theoretisch genommen ist dieselbe nämlich nur da möglich, wo intra corpus eine Vermehrung der eingeführten Giftmengen ausgeschlossen erscheint. Denn würde eine solche nach erfolgter Einverleibung des betreffenden Giftes noch stattfinden, so würde ja damit unser vorsichtig abwägender Dosierungsversuch von vornherein illusorisch gemacht sein. Daraus geht aber mit Notwendigkeit hervor, daß der geschilderte Immunitätsmodus für die hochgradig septicämischen Krankheitserreger, die schon in wenigen Einzelexemplaren Allgemeininfektion hervorrufen können, wie z. B. der Milzbrand oder der Pestbazillus, gänzlich unverwendbar ist und von vornherein nur bei

jenen pathogenen Arten Aussicht auf Erfolg bieten kann, welche entweder gar nicht vermehrungsfähig sind oder doch im menschlichen oder tierischen Organismus nur über eine sehr geringe Wachstumsenergie verfügen.

Nun haben wir aber in einer der früheren Vorlesungen gesehen, daß die Wachstums- und Vermehrungsenergie der Mikroorganismen und mit ihnen deren Virulenz großen Schwankungen unterliegt und auch experimentell beeinflußbar erscheint, und es ist daher einleuchtend, daß man durch Verwendung abgeschwächter Bakterienrassen, die an das Vegetieren im tierischen Organismus weniger gut angepaßt sind, imstande ist, die oben dargelegte Schwierigkeit zu umgehen und einer gefahrbringenden nachträglichen Giftvermehrung im Organismus vorzubeugen*). Auf diesem Prinzipe der Immunisierung mit abgeschwächten Mikroorganismen beruht bekanntlich eine der ältesten Formen der Schutzimpfung, die schon lange Zeit vor einer genaueren Erforschung der Immunitätsphänomene mit Erfolg geübt wurde: die Schutzimpfung gegen die Pocken. Und die neueren Immunitätsforschungen haben bezeichnenderweise mit demselben Verfahren eingesetzt, indem Pasteur in genialer Nachbildung der Jennerschen Methode zuerst den Nachweis erbracht hat, daß es gelingt, Tieren durch Einverleibung abgeschwächter Hühnercholerabazillen wirksamen Krankheitsschutz zu verleihen. Seither ist das Verfahren der Immunisierung mit abgeschwächten Kulturen zu sehr allgemeiner Anwendung gelangt, und es sind die verschiedensten Prozeduren ausfindig gemacht worden, um virulenten Mikroorganismen den gewünschten Grad der Abschwächung zu verleihen.

Dieselben beruhen alle im wesentlichen auf jenen allgemeinen Prinzipien, die wir in einer früheren Vorlesung als maßgebend für die Virulenzabschwächung kennen gelernt haben, und wenn die einzelnen Methoden auch im Detail den Besonderheiten des zu mitigierenden Mikroorganismus angepaßt werden mußten, so zeigen dieselben doch stets denselben Charakter einer physikalischen, chemischen oder biologischen Schädigung bezw. einer Desakklimatisation der pathogenen Keime.

Diejenige Schädigung nun, welche zweifellos die Gefahr einer Giftvermehrung i. e. Keimvermehrung im Organismus am wirksamsten vorbeugt, ist natürlich die vollkommene Abtötung der zur Immunisierung dienenden Mikroorganismen, und so sehen wir denn auch in verschiedenster Weise sterilisierte Bakterienkulturen recht häufig als Vakzins dienen. Die Art, wie die Bakterien hierbei abgetötet wurden, ist nun durchaus nicht ohne Bedeutung. Während z. B. bei dem schonendsten Sterilisierungsverfahren, bei welchem die Mikroorganismen nur den Dämpfen von Chloroform, Äther oder Formaldehyd ausgesetzt werden, die meisten in den Kulturmedien wie in den Bakterienleibern selbst enthaltenen Stoffe vollkommen unverändert und, soweit sie giftiger Natur sind, auch vollkommen wirksam bleiben, bedingen andere deletäre Eingriffe, wie das Erhitzen auf 100° oder der Zusatz antiseptischer Stoffe, häufig eine Zerstörung oder wenigstens Alteration der toxischen Bakterienprodukte, wodurch natürlich die Schwere des immunisatorischen Eingriffes unter Umständen ganz erheblich gemildert werden kann. Da hierbei die immunisierende Wirkung dieser giftigen

*) Auch durch Inokulation virulenter Erreger an Körperstellen, die ihnen ungünstige Wachstumsbedingungen darbieten, kann u. U. derselbe Effekt erreicht werden. So bei der Schutzimpfung der Rinder gegen die Lungenseuche, welche mit vollvirulentem Material an der Schwanzspitze vorgenommen wird.



Substanzen intakt erhalten bleiben kann, so hat man sich des Vorteiles der Giftabschwächung gerade bei den hochtoxischen Bakterienarten, wie bei dem Tetanus- und Diphtheriebazillus, in ausgedehntem Maße bedient. Besonders Jodtrichlorid und LUGOLsche Lösung haben sich den Immunitätsforschern in dieser Richtung ganz vortrefflich bewährt und stellen das souveräne Mittel dar, um Toxine bei erhaltener immunisierender Kraft in ihrer Giftigkeit herabzusetzen. Es ist diese Eigenschaft der genannten Stoffe um so wertvoller, als gerade bei den Toxinen des Diphtherie- und Tetanusbazillus die Herstellung einer Grundimmunität oft auf sehr bedeutende Schwierigkeiten stößt und bei Verwendung vollwertiger Gifte entweder gar nicht oder nur mit den größten Opfern an dem Tiermateriale erkauft werden kann. Wie man sich übrigens die immunisatorische Wirksamkeit abgeschwächter Gifte theoretisch vorzustellen hat, darüber werden wir bei Besprechung von EHRLICHS „Seitenkettentheorie" sehr interessante Aufschlüsse erlangen.

Fügen wir dem Gesagten noch hinzu, daß man auch die verschiedenartigsten Extrakte von Bakterienkulturen, die je nach der Art ihrer Herstellung die wirksamen Substanzen in mehr oder minder stark verändertem Zustande enthalten, zur Immunisierung verwenden kann und zum Teil auch in praxi verwendet, so haben wir die Möglichkeiten der aktiven Immunisierung so ziemlich erschöpft, und wir wollen nur noch einmal die wichtigsten Formen derselben mit gleichzeitiger Angabe prägnanter Beispiele in der beiliegenden kleinen Tabelle übersichtlicher zusammenstellen (nach DIEUDONNÉ).

Aktive Immunisierung.

I. Mit lebenden, vollvirulenten Krankheitserregern:
- a) unter Wahl passender Dosen (Verdünnungsmethode der Tollwutimpfung von HÖGYES);
- b) unter Wahl passender Lokalität der Inokulation (Lungenseuche des Rindes und Schafpockenimpfung an der Schwanzspitze).

II. Mit lebenden, abgeschwächten Krankheitserregern:
- a) Abschwächung durch hohe Temperaturen (Züchtung bei 42°: Milzbrand; Rauschbrand);
- b) Abschwächung mittels Passage durch wenig empfindlichen Tierkörper (Schutzpockenimpfung);
- c) Abschwächung durch Eintrocknung (Tollwutimpfung nach PASTEUR);
- d) Abschwächung durch Zusatz von Antisepticis (Karbolsäure, Kaliumbichromat bei Milzbrand);
- e) Abschwächung durch physikalische Einwirkungen: Belichtung, hoher Luftdruck, Elektrizität usw. (Kaum praktisch verwendet.)

III. Mit abgetöteten Kulturen.
(Typhus, Cholera, Pest.)

IV. Mit Bakterienextrakten:
- a) mit Bakterienproteinen (Tuberkulin, Mallein);
- b) mit aus den Bakterien durch besondere mechanische Eingriffe gewonnenen Produkten:
  - α) Tuberkulin TR (KOCH);
  - β) Bakterienplasmine (BUCHNER).

V. Mit Stoffwechselprodukten der Bakterien.
(Tetanus-, Diphtherietoxin.)

Nachdem wir so die wichtigsten Möglichkeiten der aktiven Immunisierung kennen gelernt haben, müssen wir nunmehr darangehen, die Veränderungen näher zu studieren, die der tierische Organismus unter dem Einfluß dieser Prozeduren erleidet, da wir nur auf diese Weise hoffen können, einen tieferen Einblick in das Wesen der so außerordentlich merkwürdigen Immunitätsphänomene zu gewinnen, die durch eine rätselhafte Zweckmäßigkeit ausgezeichnet erscheinen.

Nun nehmen geformte und ungeformte Elemente, Zellen. beziehungsweise Zellverbände und Gewebsflüssigkeiten in gleicher Weise Anteil an dem Aufbau des tierischen Organismus, und wir werden daher auf beide Rücksicht zu nehmen und beide. die Gewebe wie die Säfte, getrennt zu untersuchen haben.

Wir wollen mit dem Studium der letzteren beginnen, einmal, weil dies dem historischen Entwicklungsgange der Immunitätsforschungen entspricht, dann aber. weil die überwiegend große Mehrzahl der hierüber bekannt gewordenen Tatsachen sich auf die Körperflüssigkeiten, speziell auf das Blutserum bezieht und weil hier, wo es sich um ein strukturloses, keinem selbständigen Stoffwechsel unterworfenes Material handelt, die Verhältnisse viel klarer und leichter zu übersehen sind, als bei den in fortwährender Umbildung begriffenen atmenden, Nährstoffe spaltenden und assimilierenden zelligen Elementen.

Untersucht man nun, wie dies vor kurzem Beljaeff getan hat, das Blutserum von in verschiedenster Weise und gegen die verschiedensten Krankheitserreger immunisierten Tieren auf sein grob physikalisches Verhalten, indem man sein spezifisches Gewicht, seine Gefrierpunkterniedrigung, seine Leitfähigkeit für den elektrischen Strom und seinen Brechungsindex, also eine Reihe charakteristischer physikalischer Konstanten ermittelt und mit den entsprechenden Werten normaler Sera vergleicht, so findet man keine erheblichen und insbesondere keine konstanten Differenzen. Es schwanken diese Größen vielmehr innerhalb derselben Grenzen, welche auch für das Serum normaler Tiere Gültigkeit besitzen. Zwar haben Szontagh und Wellmann, die ähnliche Untersuchungen an Diphtherieheilserum angestellt haben, eine Abnahme des elektrischen Leitvermögens und eine Erniedrigung des Gefrierpunktes im Verlaufe der Immunisierung beobachtet, und Butjagin hat eine Zunahme des Brechungsindex konstatiert; wie Beljaeff jedoch mit Recht hervorhebt, sind alle diese — übrigens nicht erheblichen — Veränderungen in hohem Grade von dem Ernährungszustande des betreffenden Tieres abhängig und nicht ohne weiteres mit dem eigentlichen Vorgange der Immunisierung in Beziehung zu setzen.

Auch die rein chemische Untersuchung der Sera immuner Tiere hat bis vor kurzem keine irgend erheblichen Abweichungen von dem normalen Typus zutage gefördert. Der Trockenrückstand des Serums und der Grad der Alkaleszenz scheint allerdings nach Butjagin meist um ein Geringes erhöht zu sein, und auch der Gesamteiweißgehalt der Immunsera dürfte meist etwas größer sein als bei dem Serum normaler Tiere. Man wird jedoch auch diesen geringfügigen Veränderungen keinerlei wesentliche Bedeutung zumessen können und in denselben kaum mehr sehen dürfen als den Ausdruck veränderter Ernährungs- und Stoffwechselverhältnisse im Verlaufe der Immunisierung.

Erst in allerjüngster Zeit hat JOACHIM das Serum eines Pferdes vor und nach der Immunisierung mit Diphtherietoxin untersucht und dabei eine bedeutende Zunahme des Gesamtglobulins auf Kosten des Albumins konstatiert und hat MOLL in dem Serum von Tieren (Kaninchen), welche mit subkutanen Injektionen von Pferdeserum behandelt worden waren, ebenfalls eine gesetzmäßige Vermehrung des Globulins bei gleichbleibendem totalen Eiweißgehalt des Serums gefunden. Ob wir hierin wirklich ein typisches Merkmal der Immunsera zu sehen haben, werden weitere Forschungen lehren müssen. Mit Rücksicht auf gewisse, später mitzuteilende Tatsachen scheint dies jedoch durchaus nicht unwahrscheinlich. Zweifellos ist aber, daß auch dieser Befund, wenn er sich bewahrheiten sollte, uns nichts zu sagen vermag, was wir irgendwie zur Erklärung der Immunität zu benutzen imstande wären, zumal ja gerade eines der rätselhaftesten Momente an dem ganzen Immunitätsphänomen, nämlich deren strenge Spezifität, in der gleichmäßig auf die verschiedenartigsten Immunsera verbreiteten Globulinvermehrung gar nicht zum Ausdruck kommt. Während also, wie wir sehen, die gewöhnlichen physikalischen und chemischen Methoden bei dem Studium der Immunsera fast vollkommen versagt haben und uns keine merklichen Veränderungen gegenüber dem Serum normaler Tiere gewahr werden ließen, hat sich die Anstellung des biologischen Experimentes von ganz außerordentlicher Fruchtbarkeit erwiesen und uns mit einer Fülle von Wirkungen bekannt gemacht, die dem Normalserum fehlen.

Die ersten Kenntnisse über diese biologischen Eigenschaften der Immunsera verdanken wir BEHRING und KITASATO; bei ihren Studien über die Immunität gegen das Diphtherie- und Tetanustoxin machten diese Forscher zum ersten Male die höchst wichtige und folgenschwere Beobachtung, daß die betreffenden Immunsera eine sehr bedeutende Schutzwirkung auszuüben vermögen, wenn sie den Versuchstieren gleichzeitig oder kurze Zeit nach der Infektion mit den betreffenden Giften beigebracht werden. Folgendes Beispiel mag einen Begriff von der Höhe dieser Schutzwirkung geben: 5 ccm des Serums eines gegen Tetanus immunisierten Kaninchens wurden mit 1 ccm keimfrei gemachten Tetanustoxins vermischt, welches Mäuse noch in der winzigen Dosis von 0,0001 ccm sicher zu töten vermochte. Vier Mäuse erhielten von dieser Mischung je 0,2 ccm, somit 0,033 ccm Toxin oder mehr als das 300fache der sonst für Mäuse tödlichen Dosis; die Kontrolltiere erhielten je 0,0001 ccm des Toxins ohne weiteren Zusatz. Während nun die letzteren binnen 36 Stunden sämtlich an typischem Tetanus zugrunde gingen, blieben die ersterwähnten vier Mäuse dauernd gesund und zeigten niemals eine Spur von tetanischen Erscheinungen, so daß also durch die Beimischung des Immunserums mehr als das 300fache der letalen Toxindosis vollkommen unschädlich gemacht wurde. Versuche mit Blut und Serum nichtimmunisierter Kaninchen, sowie mit normalem Rinder-, Kälber-, Pferde- und Hammelserum verliefen vollkommen negativ, woraus folgt, daß also die genannte Schutzwirkung lediglich den Immunseris zukommt und eine spezifische Eigenschaft derselben darstellt. TIZZONI und CATTANI haben die zu supponierenden wirksamen Substanzen der Immunsera, welchen letztere ihre Schutzkraft verdanken, als Antitoxine bezeichnet, ein Name, der sich bald volles Bürgerrecht verschafft hat und heute in den allgemeinen medizinischen und nichtmedizinischen Sprachgebrauch übergegangen ist. Seit den klassischen

Untersuchungen von Behring und Kitasato haben wir eine ganze Reihe von weiteren Antitoxinen kennen gelernt: Ehrlich hat solche im Serum von Tieren aufgefunden, die er gegen die giftigen Pflanzeneiweißstoffe, Rizin, Abrin, Crotin immunisiert hatte; Calmette, Phisalix und Bertrand, Fraser haben ein Antitoxin gegen Schlangengift, Wassermann gegen das Toxin des Bacillus pyocyaneus hergestellt; Kempner gegen das äußerst heftig wirkende Gift des bei Fleischvergiftungen gefundenen Bacillus botulinus, Pröscher gegen das Phrynolysin, das in gewissen drüsigen Organen der Krötenhaut enthalten ist, Sachs gegen das Gift der Kreuzspinne. Wie man aus dieser Zusammenstellung entnimmt, geben also nicht nur bakterielle Toxine Veranlassung zur Antitoxinbildung, sondern auch die verschiedensten Giftstoffe pflanzlichen und tierischen Ursprungs. Schon hierdurch erhält die Tatsache der Antitoxinbildung ein viel allgemeineres biologisches Gepräge.

Die entgiftenden Wirkungen sind nun durchaus nicht die einzigen neuerworbenen Eigenschaften, welche den Immunseris zukommen. Manche Sera zeigen nämlich, obwohl bei ihnen antitoxische Kräfte nicht zu beobachten sind, dennoch eine sehr ausgesprochene Schutzwirkung, die sich jedoch gegen die lebenden Bakterien richtet und die sich darin äußert, daß eine rasche Zerstörung der letzteren eintritt, wenn dieselben zugleich mit dem Immunserum in die Bauchhöhle der Versuchstiere eingespritzt werden. Die gründlichsten Untersuchungen über diese eigenartige Wirkung der Immunsera verdanken wir Pfeiffer und Issaeff; und zwar beziehen sich dieselben vornehmlich auf den Vibrio der Cholera asiatica und verwandte, zum Teil aus dem Wasser isolierte Vibrionenarten.

Spritzt man einem Meerschweinchen eine gewisse Menge virulenter Agarkultur des Kochschen Vibrio ein, etwa $^1/_2$ oder 1 Öse, so erliegt dasselbe durchschnittlich nach 6—7 Stunden unter charakteristischen Symptomen, die mit den klinischen Erscheinungen des Stadium algidum der menschlichen Cholera gewisse Analogien darbieten. Bei der Sektion zeigt sich die Peritonealhöhle der Tiere mit reichlichen Mengen seröser Flüssigkeit angefüllt, in welcher sich bei mikroskopischer Beobachtung die Vibrionen äußerst lebhaft umherbewegen. Ebenso finden sich im Herzblut und in allen Organen unter Umständen große Mengen der Mikroorganismen. Ganz anders verläuft das Experiment, wenn gleichzeitig oder vorher eine entsprechende Menge wirksamen Immunserums injiziert worden war. Entnimmt man von Zeit zu Zeit mit Hilfe eines Kapillarröhrchens, das durch die Bauchdecken in die Peritonealhöhle eingeführt wird, einen kleinen Tropfen des daselbst angesammelten Exsudates und bringt denselben unter das Mikroskop, so kann man eine eigentümliche Veränderung an den Vibrionen beobachten, die Pfeiffer und Issaeff in folgender klassischer Weise beschreiben. „Dieselben schrumpfen zu kleinen Kügelchen zusammen, welche zunächst den Farbstoff noch ziemlich stark aufnehmen und dann oft das Aussehen von Mikrokokken darbieten. Diese Kügelchen werden bald blasser und blasser, man kann direkt verfolgen, wie ihre Substanz in der Exsudatflüssigkeit sich auflöst; schließlich bleiben nur noch schwach sichtbare Schatten als Residuen der untergegangenen Vibrionen zurück, bis auch diese letzten Reste verschwinden.“ Die Schnelligkeit dieses Zerstörungsprozesses ist annähernd proportional der Menge des angewendeten Serums; unter günstigen Umständen können ganz enorme

Mengen der Vibrionen in der kurzen Zeit von 40—60 Minuten vollkommen abgetötet werden. Dabei bleiben die Versuchstiere am Leben und reagieren auf die Infektion meist nur mit mehr oder weniger hochgradigem Temperaturabfall. Normale Sera oder Sera von gegen andere Mikroorganismen immunisierten Tieren zeigen — wenigstens wenn sie vor ihrer Verwendung auf ca. 60° erhitzt werden — weder Schutzwirkungen noch jene eigentümlichen, unter dem Namen des PFEIFFERschen Phänomens bekannten Auflösungserscheinungen der Choleravibrionen, die WASSERMANN einmal in sehr treffender und charakteristischer Weise mit dem Schmelzen von Wachs in heißem Wasser vergleicht. Da diese bakericiden Wirkungen der Immunsera bei den Versuchen PFEIFFERS und seiner Schüler immer nur im tierischen Organismus, niemals aber außerhalb desselben, in vitro, zu beobachten waren, so nahm PFEIFFER an, daß dieselben nicht durch einen Gehalt an präformierten baktericiden Stoffen zu erklären seien, sondern daß infolge der Übertragung des Serums auf das Meerschweinchen eine Reaktion im Organismus dieser Tiere aufgelöst werde, wodurch die inaktiv im Körper enthaltenen Antikörper in die aktive spezifisch-baktericide Modifikation übergeführt würden. Später hat man jedoch das PFEIFFERsche Phänomen ohne Schwierigkeit auch in vitro hervorrufen können, so daß also eine Intervention des lebenden Organismus anzunehmen überflüssig erscheint. Wir werden auf die baktericiden Wirkungen der Immunsera noch zurückzukommen haben und werden auch die Gründe kennen lernen, welche bei den älteren Versuchen, die baktericiden Wirkungen in vitro nachzuweisen, so häufig zu negativen Resultaten geführt haben. Hier handelt es sich nur darum, uns mit den wichtigsten Eigenschaften der Immunsera bekannt zu machen, ohne auf ihre genauere Analyse einzugehen.

Meist zeigen die antibakteriellen Immunsera noch eine zweite Art von Einwirkung auf die homologen Mikroorganismen, deren Kenntnis wir GRUBER und DURHAM verdanken und die, wie Sie wissen, unter dem Namen der Agglutination zu vielfacher praktischer Anwendung gelangt ist.

Bekanntlich ist das Phänomen der Agglutination durch folgende Merkmale charakterisiert. Handelt es sich, wie so häufig, um bewegliche Bakterienarten, so ist die erste Veränderung, die man nach der Mischung der Kultur mit dem betreffenden Serum beobachten kann, eine vollkommene Immobilisierung der einzelnen Individuen. Während dieselben vor der Einwirkung des Immunserums mit großer Lebhaftigkeit durch das Gesichtsfeld des Mikrokopes schwimmen, stellen dieselben bei der Berührung mit den wirksamen Substanzen, den Agglutininen, wie man sie zu nennen pflegt, fast momentan ihre Bewegungen ein und liegen nunmehr regungslos nebeneinander. In diesem Momente sind die einzelnen Bakterien noch gleichmäßig über das ganze Gesichtsfeld verteilt. Bald macht sich jedoch eine zweite und viel wichtigere Veränderung geltend, die auch bei unbeweglichen Arten zu beobachten ist, und von der das ganze Phänomen ihren Namen hat: es bilden sich nämlich mehr oder weniger große Bakterienhäufchen, zwischen welchen breite Straßen von Flüssigkeit freibleiben, die nur sehr vereinzelte oder auch gar keine Mikroorganismen enthalten. Beobachtet man das Phänomen nicht unter dem Mikroskop, sondern im Reagenzglas, so sieht man, wie sich in der zuerst vollkommen homogenen und gleichmäßig getrübten Bakterienaufschwemmung zunächst wolkenartige

Schlieren bilden, die sich allmählich verdichten und in Form eines flockigen lockeren Niederschlages zu Boden sinken, während sich die überstehende Flüssigkeit vollkommen klärt. Eine Schädigung oder gar Abtötung der Mikroorganismen ist mit diesem Vorgange der Haufenbildung nicht verbunden; die agglutinierten Keime erweisen sich vielmehr als vollkommen lebensfähig und vermehren sich sogar nicht selten im agglutinierten Zustand, wobei sie manchmal zu eigentümlichen starren Fadenkonvoluten auswachsen, ein Phänomen, das PFAUNDLER als Fadenreaktion beschrieben hat.

Andererseits ist aber das Leben der Mikroorganismen durchaus kein unbedingtes Erfordernis für das Zustandekommen der Agglutination — die Reaktion gelingt vielmehr ganz ebensogut mit vorsichtig durch Chloroform oder Formaldehyddämpfe abgetöteten Mikroorganismen, eine Tatsache, die für die diagnostische Verwendung derselben am Krankenbette natürlich eine bedeutende Vereinfachung gestattet, da man nicht nötig hat, sich jedesmal frische Kulturen zu verschaffen, sondern sich für längere Zeit mit einer formalinisierten Bakterienaufschwemmung versehen kann.

Wie die PFEIFFERsche Reaktion ist auch die Agglutinationsreaktion — die in ihrer praktischen Verwendung zur klinischen Typhusdiagnose auch als WIDALsche Reaktion bezeichnet wird — streng spezifisch; d. h. sie erfolgt nur mit jenen Bakterienarten, welche zur immunisatorischen Erzeugung des betreffenden wirksamen Serums gedient hatten. Auf einige scheinbare Abweichungen von diesem Gesetz der Spezifität und ihre mutmaßliche Deutung werden wir noch später zurückzukommen haben.

Auf eine weitere interessante Eigenschaft vieler antibakterieller Immunsera hat zuerst KRAUS aufmerksam gemacht. Mischt man zum Beispiel das bakterienfreie Filtrat einer älteren Typhusbouillonkultur mit dem homologen Serum, so tritt in dem ursprünglich vollkommen klaren Gemisch nach längerem Stehen eine Trübung auf, die sich schließlich als lockerer Niederschlag zu Boden setzt. Kulturen anderer Bakterienarten geben diese „spezifischen Niederschläge“ nicht. Da besonders ältere Kulturen das KRAUSsche Phänomen in voller Deutlichkeit hervortreten lassen, so nimmt man an, daß es sich bei dieser Reaktion um freigewordene Bestandteile der Bakterienleiber handelt, die infolge des in allen älteren Kulturen eintretenden Zellzerfalls in Lösung gehen und von den wirksamen Substanzen des Immunserums gefällt oder, wie der technische Ausdruck lautet, präzipitiert werden. Die wirksamen Substanzen selbst bezeichnet man als Präzipitine oder Koaguline.

Die bisher besprochenen Immunsera erstreckten ihre Wirksamkeit, wie wir gesehen haben, entweder auf die Bakterienleiber und deren Inhaltsstoffe oder aber auf die von denselben produzierten Toxine, eventuell auch auf Giftstoffe pflanzlicher oder tierischer Provenienz, die den Toxinen in ihren Eigenschaften nahestehen. Damit wäre nun aber das Kapitel von den Wirkungen der Immunsera sensu strictiori, die sich ja naturgemäß nur gegen die Krankheitserreger oder gegen ihre Gifte richten können, erschöpft, wenn nicht die emsigen und erfolgreichen Studien der letzten Jahre zu einer ganz ungeahnten Erweiterung des Begriffes der Immunisierung geführt hätten. Hatte man nämlich ursprünglich, wie das ja schon in dem Namen zum Ausdruck kommt, nur die künstliche Erhöhung der Resistenz gegenüber krankmachenden Agentien darunter verstanden, so stellte sich in den

letzten Jahren immer mehr und mehr heraus, daß auch die systematische Einverleibung ungiftiger Substanzen der verschiedensten Provenienz ganz ähnliche Veränderungen in dem Blutserum der damit behandelten Versuchstiere hervorzurufen vermag, wie wir sie eben bei den antitoxischen und antibakteriellen Immunseren beschrieben haben und daß somit die Entstehung der Bakteriolysine, Agglutinine, Präzipitine und Antitoxine nur einen Spezialfall eines viel allgemeineren Gesetzes darstellt. In konsequenter Fortbildung des bestehenden Sprachgebrauches bezeichnet man daher auch die nach dem Typus der echten Immunisierung mit bakteriellen Substanzen vorgenommene Einführung derartiger ungiftiger Stoffe als Immunisierung, die gewonnenen Sera als Immunsera. Die hierbei entstandenen wirksamen Bestandteile der Immunsera nennt man Antikörper. Die zur Immunisierung dienenden Stoffe, durch deren Einverleibung die Bildung der Antikörper ausgelöst wurde, kann man nach einem von Gruber herrührenden Vorschlage kurz und zweckmäßig als Antigene bezeichnen. — Derartige Antigene finden sich nun in allen Geweben, Zellen und Körperflüssigkeiten organisierter Lebewesen. Vor allem haben die roten Blutkörperchen wegen ihrer besonderen Stellung im Haushalt des tierischen Organismus und wegen der großen Bequemlichkeit, die sie als isolierte, unabhängige Zellen für das Experiment darbieten, seit längerer Zeit die Aufmerksamkeit der Immunitätsforscher auf sich gelenkt.

Belfanti und Carbone haben zuerst gefunden, daß das Serum von Pferden, das normalerweise für Kaninchen vollkommen unschädlich ist, bei der Immunisierung mit Kaninchenblut hochgradig toxische Eigenschaften für diese Tierspezies erlangt und besonders bei intravenöser Applikationsweise Kaninchen schon in ganz minimalen Dosen zu töten vermag. Anderen Tierspezies gegenüber zeigte sich dieses Immunserum vollkommen indifferent und verhielt sich nicht anders wie normales Pferdeserum. Bordet hat dann die Eigenschaften derartiger durch Blutinjektionen erzeugter Immunsera eingehender studiert und konnte nachweisen, daß dieselben auch in vitro ganz besondere Wirkungen hervorrufen, indem dieselben imstande sind, die homologen Blutkörperchen derart zu schädigen, daß es zu einem Austritt des Hämoglobins aus denselben kommt. Das früher deckfarbene, undurchsichtige Blutgemisch wird infolgedessen lackfarben, es tritt, wie man sich ausdrückt, Hämolyse ein. Da jedoch bei diesem Vorgange die Blutkörperchenstromata vollkommen intakt und erhalten bleiben und durch Zentrifugieren des hämolysierten Blutgemisches leicht als Erythrocytenschatten nachgewiesen werden können, so ist im Grunde dieser jetzt so gebräuchliche Terminus technicus nicht ganz glücklich gewählt, indem derselbe leicht die Vorstellung einer vollkommenen Auflösung und Zerstörung der roten Blutkörperchen erwecken könnte. Das Wesentliche des Vorganges ist jedoch, wie bereits an anderer Stelle gesagt, nur der Austritt des Hämoglobins in die umgebende Flüssigkeit. Andere Arten von Blutkörperchen gegenüber zeigen sich diese hämolytischen Immunsera entweder vollkommen unwirksam oder doch nicht wirksamer als die Sera normaler, nicht mit Blut behandelter Tiere.

Wie die spezifisch baktericiden Sera, so zeigen auch die hämolytischen meist noch eine Reihe weiterer Eigenschaften. Auch bei den roten Blutkörperchen kommt es häufig zu einem klumpigen Zusammenballen der einzelnen Zellen, zu einer echten Agglutination; aus

Gründen, auf die wir noch zurückzukommen haben werden, tritt jedoch dieses Phänomen bei frischen Immunseris weniger deutlich hervor als bei etwas älteren; häufig genügt es aber, dieselben kurze Zeit auf 55—60° zu erwärmen, um ihre agglutinierenden Eigenschaften zu demonstrieren, die sonst durch die rasch eintretende Hämolyse verdeckt wurden.

Auch Analoga der KRAUSschen Präzipitine sind bei den hämolytischen Immunseris nicht selten zu beobachten, indem dieselben beim Vermischen mit dem Blutserum der homologen Art Trübungen, bezw. oft sehr voluminöse Fällungen hervorrufen. Da derartige Präzipitine in noch reichlicherem Maße entstehen, wenn man die Immunisierung statt mit Blut mit dem zugehörigen zellfreien Serum vornimmt, so kann es nicht zweifelhaft sein, daß auch die Präzipitine der hämolytischen Sera wenigstens zum Teil auf die gleichzeitig mit den Blutscheiben eingeführten Serummengen zurückzuführen sind. Will man daher die Präzipitinbildung bei der Immunisierung möglichst einschränken und möglichst reine Hämolysine erhalten, so muß man die roten Blutkörperchen vor der Injektion durch mehrfaches Waschen mit physiologischer Kochsalzlösung und Zentrifugieren von den letzten anhaftenden Serumspuren zu befreien trachten.

Die roten Blutkörperchen sind nun aber durchaus nicht die einzigen Zellen des tierischen Organismus, gegen welche auf immunisatorischem Wege Antikörper hergestellt wurden. Wie man nämlich durch Injektion von roten Blutkörperchen hämolytisch wirkende Sera erzielen kann, so erhält man durch Einspritzung weißer Blutzellen bezw. leukocytenhaltiger Organe, wie Lymphdrüsen, Milz, Knochenmark leukotoxische Sera, welche, ganz ähnlich wie das von den Staphylokokken und anderen Bakterienarten produzierte Leukocidin, die weißen Blutkörperchen schädigen und abtöten. Diese letzteren verlieren infolge der Einwirkung dieser Sera ihre Beweglichkeit, ziehen ihre Pseudopodien ein, um schließlich zu blasigen, durchscheinenden Kugeln zu degenerieren.

v. DUNGERN hat ferner Trachealepithel vom Rinde in die Bauchhöhle von Meerschweinchen eingebracht und dabei die folgenden merkwürdigen Beobachtungen gemacht. Wenn die Versuchstiere normale, noch nicht vorbehandelte Meerschweinchen waren, so hielten sich die injizierten Flimmerepithelien noch mehrere Tage lang in deren Bauchhöhle am Leben, veränderten ihre Form, wurden kugel- oder tonnenförmig und bewegten sich nach v. DUNGERNS Beschreibung wie Geißelinfusorien in der Peritonealflüssigkeit umher. Wurden jedoch zu diesen Versuchen Tiere verwendet, welche bereits längere Zeit mit Epithelinjektionen vorbehandelt worden waren, oder wurden den normalen Versuchstieren zugleich mit dem Trachealepithel entsprechende Mengen des Immunserums beigebracht, so stellten die Zellen bald ihre Bewegungen ein und gingen nach bedeutend kürzerer Zeit zugrunde. Das Immunserum verhielt sich somit den Trachealepithelien gegenüber wie ein lähmendes Gift.

Ganz ähnliche Wirkungen zeigte das von METSCHNIKOFF und LANDSTEINER ungefähr gleichzeitig beschriebene spermotoxische Immunserum den Samenfäden gegenüber. Während diese sich in normalem Meerschweinchenserum lange Zeit lebend und bewegungsfähig erhalten, werden sie durch das spezifische Serum bereits binnen weniger Minuten immobilisiert und abgetötet, ohne jedoch weitere Auflösungs- oder Zerfallserscheinungen darzubieten. Höchst merkwürdig und beachtenswert

ist dabei, daß die Versuchstiere nicht nur gegen die Spermatozoen fremder Tierspezies immunisiert werden konnten, sondern auch gegen die arteigenen Samentierchen. Dabei richtete sich die toxische Wirksamkeit des so erhaltenen Immunserums sowohl gegen die Spermatozoen anderer Individuen derselben Art, als auch gegen diejenigen desselben Tieres, das das Immunserum geliefert hatte — eine zweifellos außerordentlich interessante und bedeutungsvolle Tatsache von großer biologischer Tragweite.

Während die bis jetzt besprochenen Cytotoxine — so nennt man nämlich die auf immunisatorischem Wege erzeugten Zellgifte — vermöge der besonderen Eigenart der zelligen Gebilde, auf die sich ihre Wirksamkeit erstreckt, ohne Schwierigkeit auch im Reagenzglasversuch studiert werden können, da sie sich durch sehr sinnfällige Veränderungen — Austritt des Hämoglobins aus den Erythrocyten, Einstellen der Bewegungen bei Flimmerepithelien und Spermatozoen — dokumentieren, ist eine Reihe weiterer cytotoxischer Wirkungen nur im Tierversuch nachzuweisen.

Delezenne behandelte Kaninchen und Enten mit Injektionen von Hundeleber und erhielt hierbei Sera, welche imstande waren, Hunde unter spezifischen Störungen der Leberfunktionen zu töten. Es kam bei diesen Versuchstieren zu Verminderung der Harnstoffausscheidung, Vermehrung des Ammoniaks, zum Auftreten von Leucin und Tyrosin im Harn; bei reichlicher Zuckerzufuhr auch zu alimentärer Glykosurie. Die Autopsie ergab Nekrose bezw. fettige Degeneration der Leber, also einen Befund, der mit den Veränderungen bei akuter gelber Leberatrophie große Ähnlichkeit aufwies. — Lindemann injizierte Meerschweinchen eine Emulsion von Kaninchennieren und fand, daß das so erhaltene Serum bei Kaninchen Albuminurie und urämische Erscheinungen hervorrief, die zum Tode führten. Die mikroskopische Untersuchung der Nieren dieser Versuchstiere ergab einen ausgedehnten Zerfall der Epithelzellen der Tubuli contorti. Delezenne erhielt von Enten nach Behandlung mit Emulsionen von Hundehirn ein wirksames neurotoxisches Serum, das Chromatolyse und Vakuolenbildung an den Ganglienzellen hervorrief, und ähnlicher Cytotoxine wurden noch eine ganze Reihe dargestellt, von deren Aufzählung wir jedoch, um nicht durch die Wiederholung analoger Tatsachen allzusehr zu ermüden, hier absehen wollen.

Die unstreitig außerordentlich weitgehenden Analogien, welche nach unseren Ausführungen zwischen den giftigen Substanzen der Immunsera und den echten bakteriellen Toxinen bestehen, haben den Gedanken nahegelegt, ob es nicht möglich wäre, Antitoxine gegen dieselben zu erzeugen, ganz so wie dies bei den Bakteriengiften gelungen ist. Diese Vermutung hat sich in der Tat bestätigt, und wir lernen damit eine weitere Gruppe von Antikörpern kennen, nämlich die Anticytotoxine.

Von diesen sind es besonders die Antihämolysine, also jene Antikörper, welche imstande sind, die Auflösung der Erythrocyten durch hämolytische Immunsera zu verhindern, die eine eingehende Bearbeitung erfahren haben. Der typische Weg, den man einzuschlagen hat, um derartige Antihämolysine herzustellen, ist ungefähr der folgende. Wir nehmen die roten Blutkörperchen einer Tierspezies A und injizieren dieselben in steigenden Dosen einer anderen Spezies B, welche infolgedessen ein wirksames Hämolysin für das Blut von A produziert. Dieses blutlösende Immunserum wird dann vorsichtig zur Immunisierung der

Spezies A verwendet, welche nun ihrerseits das gewünschte Antihämolysin erzeugt. Man kann nun zwar auch zur Gewinnung des letzteren unter Umständen eine dritte Tierspezies C heranziehen; aus Gründen, die jedoch erst später auseinandergesetzt werden können, ist es jedoch sicherer und vorteilhafter, sich zu diesem Zwecke derselben Art zu bedienen, welche das Blut geliefert hat, also gegenüber dem Hämolysin durch besondere Empfindlichkeit ausgezeichnet ist.

Nach genau dem gleichen Schema hat man auch andere Anticytotoxine gewonnen: Antispermotoxine, Antihepatotoxine, Antineurotoxine usf. Auf den Mechanismus der Wirkung aller dieser Antikörper, die sich insgesamt durch die Fähigkeit auszeichnen, die Wirkung der entsprechenden Cytotoxine zu paralysieren, werden wir noch an einer anderen Stelle einzugehen haben.

Um das Bild, das wir von den Antikörpern entworfen haben, zu vervollständigen, erübrigt nur noch, mit ein paar Worten der Präzipitine zu gedenken. Wir haben bereits erwähnt, daß solche sich bei Immunisierung mit Blutserum oft sehr reichlich zu bilden vermögen. Aber auch eine Reihe anderer, meist eiweißhaltiger Substanzen können zur Präzipitinbildung Veranlassung geben. Milch, Eiereiweiß, albuminhaltiger Harn, tierische und pflanzliche Gewebsextrakte usw. erzeugen mit den entsprechenden Immunseris voluminöse Niederschläge, und zwar nicht selten in Verdünnungen, in welchen sich alle anderen Eiweißfällungsmittel bereits als unwirksam erweisen. Es gehören daher die Präzipitinreaktionen zu den allerempfindlichsten Reaktionen, die wir überhaupt kennen.

Ehe wir nun die verschiedenen gemeinsamen Züge und Gesetzmäßigkeiten, welche die Antikörper und ihre Entstehung auszeichnen, einer Betrachtung unterziehen, wollen wir dieselben zur Erleichterung der Übersicht noch in einer kleinen Tabelle zusammenstellen, welche mit einigen unbedeutenden Modifikationen der Monographie Aschoffs über die Seitenkettentheorie entnommen ist.

Antikörper.

Die immunisierende Substanz erzeugt:

Antitoxine
Antifermente (Antikomplemente)
Agglutinine
Präzipitine

Cytotoxine . . . Bakteriolysine
. . . Hämolysine
. . . Spermatoxine
. . . Nephrotoxine
. . . Hepatotoxine
. . . Leukotoxine usw.

Die Antikörper erzeugen: Antiantikörper:

Antikoaguline
Antiagglutinine
Anticytotoxine usw.
Antihämolysine.

Literatur.

Beljaëff, Zentralblatt f. Bakt., Bd. XXXIII.
Szontagh und Wellmann, Deutsche med. Wochenschr., 1898.
Butjagin, Hygien. Rundschau, 1902.

JOACHIM, Pflügers Archiv, Bd. XCIII.
BEHRING und KITASATO, Deutsche med. W., 1890.
TIZZONI und CATTANI, Riforma med., 1891.
EHRLICH, Deutsche med. W., 1891.
CALMETTE, Compt. rend. de la soc. de biol., 1894, Annal. de l'inst. Pasteur, 1894, 1895, 1897, 1898.
PHISALIX und BERTRAND, Compt. rend. de la soc. de biol. 1894.
FRASER, Brit. med. Journ., 1895.
WASSERMANN, Zeitschr. f. Hyg., Bd. XXII, 1896.
KEMPNER, Zeitschr. f. Hyg., Bd. XXVI, 1897.
PRÖSCHER, Hofmeisters Beiträge, 1901.
SACHS, Hofmeisters Beiträge, 1901.
PFEIFFER und ISSAËFF, Zeitschr. f. Hyg., Bd. XVII, 1894; weitere Arbeiten von PFEIFFER und seinen Schülern: Zeitschr. f. Hyg., Bd. XIV, XVIII, XX, XXI, XXVII.
GRUBER und DURHAM, Münchner med. W., 1896.
PFAUNDLER, Zentralblatt f. Bakt., Bd. XXIII, 1898.
KRAUS, Wiener klin. W., 1897.
BELFANTI und CARBONE, Giornale della R. Accad. de Torino, 1898.
BORDET, Annal. de l'inst.. Pasteur, 1898, 1899.
v. DUNGERN, Münchner med. W., 1899.
METSCHNIKOFF, Annal. de l'inst. Pasteur, 1900.
LANDSTEINER, Zentralblatt f. Bakt., 1899.
DELEZENNE. Compt. rend. de l'Acad., T. 131, 1900.

XI. Die Antikörper. II.

Spezifität der Serumreaktionen. Natur der Antigene und Antikörper. Bildungsstätten der letzteren. Zeitlicher Verlauf der Antikörperproduktion.

Wir haben bereits zu wiederholten Malen auf den eminent spezifischen Charakter der mannigfachen Wirkungen hingewiesen, welche von den Immunseris ausgehen. Im allgemeinen pflegen nämlich die Antikörper nur mit jenen Substanzen zu reagieren, welche zu ihrer immunisatorischen Herstellung benutzt worden waren, also, nach GRUBERS Ausdrucksweise, mit ihren respektiven Antigenen. v. BEHRING hat diese Tatsache bei einer Gelegenheit in der Weise zum Ausdruck gebracht, daß er sagte, das Diptherieantitoxin habe zu keinem anderen Dinge auf der Welt Beziehung, als eben nur zu dem Diphtherietoxin, und EHRLICH hat nur denselben Gedanken ausgesprochen, wenn er, unter Heranziehung eines vielzitierten Vergleiches von EMIL FISCHER das gegenseitige Verhältnis der Antikörper und Antigene zu einander in Parallele setzte mit dem Verhalten von Schlüssel und Schloß, die ja auch in ganz bestimmter Weise aneinander angepaßt erscheinen.

Bei den agglutinierenden Immunseris hat jedoch der Glaube an die absolute Spezifität dieser Reaktion den ersten Stoß erlitten. Wie Sie wissen, hat man die GRUBER-WIDALsche Reaktion in doppelter Weise zur Beantwortung klinischer und bakteriologisch-hygienischer Fragen herangezogen. Wurde das Serum eines typhusverdächtigen Kranken mit einer zweifellos echten Typhuskultur zusammengebracht und trat dann das in der vorhergehenden Vorlesung ausführlich beschriebene Phänomen der Agglutination ein, so sah man sich auf Grund der Spezifität dieser Reaktion zu dem Schlusse berechtigt, daß der betreffende Patient wirklich an Typhus leide oder wenigstens vor einiger Zeit diese Erkrankung überstanden habe. War umgekehrt ein typhusähnlicher Bakterienstamm aus Faeces, Wasser, Erde u. dergl. Materialien isoliert worden, so konnte — wieder auf Grund der Spezifität besagter Reaktion — mit Hilfe eines sicheren Typhusimmunserums dessen Identität festgestellt und ermittelt werden, ob es sich wirklich um einen echten Typhusbazillus handle oder nicht.

Bei den unzähligen Untersuchungen, die man nun an Gesunden und Kranken zum Studium und zur Überprüfung dieser praktisch so außerordentlich wichtigen diagnostischen Methode angestellt hat, ergab sich nun bald, daß auch das Serum zweifellos gesunder Individuen, die nachweislich niemals an Typhus gelitten hatten, ja auch das Serum mancher Tierspezies deutlich agglutinierende Wirkungen auf den Typhusbazillus ausübten. Und andererseits zeigte sich, daß auch zweifellos

echtes Typhusimmunserum unter Umständen nicht nur auf Typhusbazillen, sondern auch auf andere, besonders nahe verwandte Bakterienarten, z. B. auf Bact. coli, einzuwirken vermochte, so daß also nach beiden Richtungen hin das Gesetz der absoluten Spezifität übertreten zu sein schien.

Bei den Präzipitinen, welche ebenfalls frühzeitig zur Beantwortung praktischer Fragen herangezogen wurden, indem UHLENHUTH dieselben zum forensischen Nachweise von Blutspuren nutzbar machte, ergaben sich bald ganz ähnliche Erfahrungen. Immunsera von Tieren, die mit menschlichem Blut oder Blutserum behandelt worden waren, geben nicht nur mit letzterem, sondern auch mit Serum von Affen, ja selbst von dem Menschen weniger nahestehenden Säugetierarten typische Präzipitate, und analoge Tatsachen haben sich auch bei den übrigen Antikörpern mehr oder weniger deutlich ausgeprägt vorgefunden.

Ist damit nun wirklich die Spezifität der genannten Reaktionen in Frage gestellt und — was den Praktiker ja zunächst interessiert — ihre diagnostische Verwertbarkeit aufgehoben? Wie wir gleich sehen werden, muß diese Frage entschieden mit Nein beantwortet werden.

Schon unmittelbar nach der Entdeckung der Serumreaktionen ist man nämlich darauf aufmerksam geworden, daß nicht nur deren qualitative, sondern ganz besonders auch deren quantitative Seite Beachtung verdient. Sucht man den Wirkungswert der agglutinierenden oder präzipitierenden Immunsera dadurch zu bestimmen, daß man dieselben so weit verdünnt, bis eben mit den dazu gehörigen Antigenen keine Reaktion mehr auftritt, so kann man beobachten, daß manchen dieser Sera eine ganz überraschend hohe Wirksamkeit zukommt. Sera, die noch in Verdünnungen von 1:20000 bis 1:40000, ja sogar von 1:100000 agglutinieren oder präzipitieren, sind gar nichts Seltenes und ohne Schwierigkeit durch fortgesetzte zweckmäßig geleitete Immunisierung zu erzielen.

Vergleicht man nun die Verdünnungsgrade, bei welchen einerseits ein echter Typhusbazillus, andererseits ein beliebiger fremder Mikroorganismus, beispielshalber Bact. coli, durch ein hochwirksames Typhusimmunserum noch eben agglutiniert wird, so findet man ganz konstante und in die Augen springende Differenzen. Während der Typhusbazillus, wie gesagt, noch etwa bei 40000facher Verdünnung eine deutliche Reaktion gibt, wird Bacterium coli etwa nur bei einer Verdünnung von 1:300 oder gar 1:50 agglutiniert und andere Bakterienarten bedürfen vielleicht noch höherer Serumkonzentrationen, um einen sicher positiven Ausfall der Agglutinationsreaktion hervorzurufen. Analog sind die Beobachtungen, die man anzustellen Gelegenheit hat, wenn man Serum verschiedener Menschen auf echte Typhusbazillen einwirken läßt. Während das Serum der meisten Menschen, die nicht an Abdominaltyphus leiden und auch früher nicht daran erkrankt waren, höchstens in Verdünnungen von 1:10 bis 1:20 wirksam gefunden wird, steigt der Agglutinationstitre im Verlaufe dieser Infektionskrankheit gewöhnlich über 50 und kann nicht selten Werte erreichen, die 1000 erheblich überschreiten. Hier kommt also die Spezifität der Serumreaktion nicht in ihrem qualitativen, sondern in ihrem quantitativen Ausfalle zum Ausdruck und man hat daher ziemlich allgemein die Anschauung akzeptiert, daß die klinische Diagnose auf Typhus abdominalis gesichert erscheint, wenn das Serum des betreffenden Patienten noch in Verdünnungen von 1:50 und darüber eine positive GRUBER-WIDALsche Reaktion ergibt.

Im allgemeinen wird diese Anschauung in der Tat zutreffen, immerhin gibt es aber Ausnahmen von dieser Regel, und ich kann mir nicht versagen, einen besonders instruktiven Fall dieser Art, den R. STERN mitgeteilt hat, hier kurz zu erwähnen.

Es handelt sich um einen Paratyphus, wobei das Blutserum Typhusbazillen noch in einer Verdünnung von 1:300, ja selbst 1:600 agglutinierte. Wäre dieser Fall nun, der klinisch wie ein schwerer Typhus verlief, nur serodiagnostisch untersucht worden, so hätte man ihn zweifellos für einen „echten Typhus" halten müssen. Aus dem durch Venäpunktion gewonnenen Blute des Patienten ließ sich jedoch ein Bazillus züchten, der zwar morphologisch dem Typhusbazillus ähnlich war, aber durch verschiedene kulturelle und biologische Eigenschaften von demselben differenziert werden konnte. Dieser Bazillus wurde von dem Blutserum des Kranken noch in einer Verdünnung von 1:40000 agglutiniert. Es war also, wie auch noch auf anderem Wege festgestellt werden konnte, in diesem Falle der eigentliche Infektionserreger ein Paratyphusbazillus, und die Agglutinationswirkung des Serums gegenüber dem echten Typhusbazillus war nur eine außergewöhnlich starke Nebenwirkung, was um so weniger auffallend erscheint, als ja auch dessen Wirkungswert gegenüber dem Erreger in diesem Falle ein ganz außergewöhnlich hoher war. Die Spezifität der Serumreaktion war also auch hier wenigstens nach der quantitativen Richtung vollkommen gewahrt, wenn allerdings auch erst eine genauere Untersuchung des Falles darüber Aufschluß zu geben vermochte. Neben den Mikroorganismen der Typhuskoligruppe können unter Umständen auch andere, fernerstehende Arten wie Proteus oder Staphylokokken eine derartige „Mitagglutination" des Typhusbazillus hervorrufen und eventuell zu diagnostischen Täuschungen Veranlassung geben, indem es nicht immer leicht ist, in jedem bestimmten Falle zu entscheiden, ob eine „direkte" d. i. „homologe" oder eine „indirekte", „heterologe" Agglutination vorliegt. Mit Recht betont daher STERN, daß der Kliniker die agglutinierende Wirkung des Serums als ein Symptom anzusehen hat, das er ebenso zu verwerten hat, wie andere klinische Symptome und das ebenso wie diese unter Umständen mehrdeutig und trügerisch sein kann. Natürlich erleidet die hohe diagnostische Bedeutung der Serumreaktion durch diese seltenen Ausnahmen von der Regel keinerlei Einbuße, wenn sich auch die ursprünglich gehegte Hoffnung, daß man in derselben ein gewissermaßen automatisch fungierendes und jede Gedankentätigkeit überflüssig machendes Hilfsmittel gefunden habe, nicht bewährt hat.

Wie hat man sich nun aber zu erklären, daß die Spezifität der Serumreaktionen nur bei genauer Berücksichtigung der quantitativen Verhältnisse zutage tritt, daß sich dieselbe jedoch insbesondere bei niederen Verdünnungsgraden des Serums verwischt und daß hierbei auch eine Reihe fremder, nicht homologer Antigene der Einwirkung der Antikörper unterliegt? Mit anderen Worten, warum bewährt sich die Spezifität dieser Reaktionen nicht auch in qualitativer Hinsicht? Es ist nicht schwierig, auf diese Frage eine befriedigende Antwort zu geben.

Die Substanzen, welche wir zur Immunisierung unserer Versuchstiere benutzen, sind durchaus keine einheitlichen chemischen Körper, sondern pflanzliche oder tierische Zellen bezw. Gewebssäfte und also Gemenge der verschiedensten Stoffe organischer und anorganischer Natur. Wenn nun gewiß auch nur ein kleiner Teil aller dieser verschiedenen,

in den Injektionsflüssigkeiten enthaltenen Substanzen befähigt ist, die Produktion von Antikörpern im Tierleibe anzuregen, so ist doch zweifellos — und auch durch besondere chemische Isolierungsversuche bewiesen — daß jedes der genannten Gemische, ob es nun aus Bakterien und ihren Stoffwechselprodukten oder aus tierischen Gewebsbestandteilen oder aus Blutserum besteht, nicht nur ein einziges, sondern eine ganze Reihe von Antigenen enthält und daß jedes dieser Antigene sich bei der Immunisierung seinen besonderen Antikörper erzeugt. Der Schar von Antigenen, die sich in den injizierten Flüssigkeiten befindet, entspricht also eine ebenso große Zahl von verschiedenen Antikörpern in den Immunseris.

Die verschiedenen Gewebs- und Zellbestandteile differenter Tierspezies sind nun natürlich im allgemeinen ihrer chemischen Natur nach nicht gleichartig. Wie jedoch auch sehr weit in der zoologischen Verwandtschaftsreihe voneinander abstehende Tierarten noch eine Reihe morphologischer und biologischer Eigenschaften miteinander gemein haben und gewisse Analogien in ihrem Bauplan und ihrem Stoffwechselgetriebe aufweisen, so wird man auch erwarten müssen, ähnliche Analogien in ihrer chemischen Zusammensetzung zum Ausdruck kommen zu sehen und wird daher mit Recht annehmen dürfen, daß unter den verschiedenen Antigenen auch solche vorhanden sind oder sein können, die mehreren Arten gemeinschaftlich angehören. Dieselbe Betrachtung kann natürlich auch für die pflanzlichen Organismen und Mikroorganismen, somit auch für die Bakterien, angestellt werden. Je näher die betreffenden Arten einander stehen, desto größer wird im allgemeinen die Wahrscheinlichkeit sein, daß sie mehr oder minder zahlreiche, mit immunisierender Wirkung begabte Bestandteile gemein haben. Immerhin wird es jedoch nicht ausgeschlossen sein, daß auch ab und zu weniger nahe verwandte Spezies das eine oder andere Antigen gewissermaßen zufällig miteinander teilen. Die Hauptmenge der Antigene wird jedoch bei verschiedenen Arten zweifellos verschieden sein.

Mit anderen Worten: die betreffenden, zur Immunisierung dienenden Substanzen tierischer oder pflanzlicher Provenienz werden neben spezifischen, nur der einen Art allein zukommenden Antigenen auch nichtspezifische enthalten, welche auf eine mehr oder minder umfangreiche Gruppe von Spezies verteilt sind.

Nach dem oben Gesagten ist es nun klar, daß diese Eigentümlichkeiten der Zusammensetzung des Immunisierungsmaterials sich bis zu einem gewissen Grade in der Beschaffenheit der zugehörigen Immunsera wiederspiegeln werden. Neben jenen Antikörpern, welche auf die erwähnten spezifischen Antigene zu wirken vermögen, werden sich notwendigerweise auch solche vorfinden, die mit den nichtspezifischen Bestandteilen reagieren, und es muß unter diesen Umständen nur selbstverständlich erscheinen, wenn ein derartiges Immunserum nicht nur mit dem homologen, sondern auch mit heterologem Materiale die charakteristischen Fällungs- oder Agglutinationsphänomene zu geben vermag.

Da jedoch, wie gesagt, in dem Ausgangsmateriale die spezifischen Elemente über die nichtspezifischen überwiegen, so wird im allgemeinen ein ähnliches Verhältnis auch für die entsprechenden Antikörper anzunehmen sein, und es wird daher das betreffende Immunserum die spezifischen Antikörper in bei weitem größerer Menge und Konzentration enthalten müssen als die nichtspezifischen. Damit ist aber auf das einfachste erklärt, weshalb der spezifische Charakter der Serumreaktionen

nur in höheren Verdünnungen zutage tritt, da hierbei die in geringerer Menge vorhandenen nichtspezifischen Antikörper ausgeschaltet werden und nur die spezifischen zur Wirkung gelangen.

Die Frage nach der Spezifität der Serumwirkungen läßt sich nach dem eben Auseinandergesetzten daher auch in folgender Weise beantworten: Spezifisch ist unter allen Umständen die Reaktion der Antikörper mit ihren zugehörigen Antigenen. Hingegen sind nicht alle Antigene spezifischer Natur, sondern manche von ihnen finden sich in mehreren Arten vor, die dann natürlich alle mit dem betreffenden Immunserum zu reagieren vermögen.

Für die Richtigkeit dieser Anschauungen, die, wie man sieht, auf der Annahme basieren, daß die zur Immunisierung dienenden Substanzen stets eine Vielheit von Antigenen enthalten, haben sich in der letzten Zeit eine große Menge von Beweisgründen aus den verschiedensten Gebieten der Immunitätslehre angehäuft*), auf die wir hier nicht näher eingehen können. Nur an einem kleinen Beispiele sei es gestattet, diese Verhältnisse zu erläutern.

Von Kaninchen durch Immunisierung mit Menschenblut erhaltenes Präzipitinserum erzeugt auch in Pferdeserum eine Fällung und ebenso umgekehrt Pferdepräzipitinserum in menschlichem Blutserum. Setzt man nun, wie dies KISTER und WEICHHARDT getan haben, zu einer verdünnten Lösung menschlichen Serums Pferdepräzipitin hinzu, zentrifugiert von dem entstandenen Präzipitate ab und wiederholt diese Operationen so lange, bis erneuter Zusatz des wirksamen Serums keine Trübung mehr erzeugt, so kann man nunmehr durch Zusatz von Menschenpräzipitinserum noch deutliche Fällung hervorrufen. Es waren also durch Zusatz des Pferdepräzipitins alle darauf reagierenden Antigene des Menschenserums entfernt worden und nur jene spezifischen Elemente in demselben zurückgeblieben, welche nur mit dem Menschenpräzipitinserum einen Niederschlag zu geben vermochten.

Analog gelang es, aus Pferdeblut die nichtspezifischen, auch auf Menschenpräzipitinserum einwirkenden Bestandteile zu entfernen und auf diese Weise eine Flüssigkeit zu erhalten, die nur noch mit Pferdepräzipitin reagierte. Auf Grund dieser und ähnlicher Experimente machen die genannten beiden Autoren den gewiß sehr beherzigenswerten Vorschlag, durch die Absorption derartiger nichtspezifischer Bestandteile aktiver Sera deren Wirkung gegenüber heterologen Blutarten aufzuheben und dieselben auf diese Weise streng spezifisch zu machen, wodurch es in der gerichtsärztlichen Praxis ermöglicht werde, eine in jedem Falle absolut einwandfreie Identifizierung der fraglichen Blutart vorzunehmen.

Wir haben bis jetzt eine Reihe von Eigentümlichkeiten der Antikörper und ihrer Reaktion mit den Antigenen kennen gelernt, ohne uns weiter zu fragen, welcher Natur denn eigentlich die beiden hierbei ins Spiel kommenden Komponenten seien, wo und woraus die Antikörper gebildet werden und welchen zeitlichen Verlauf ihre Entstehung zu nehmen pflegt.

Über die chemische Natur der Antigene ist hier nur wenig zu sagen. Soweit dieselben zu den Toxinen gehören, haben wir unsere

*) Vgl. die Arbeiten von EHRLICH und MORGENROTH, Berl. klin. Wochenschr. 1899, 1900, 1901.



vollkommene Unwissenheit über deren Konstitution und molekularen Aufbau bereits bei einer früheren Gelegenheit betont. Etwas, wenn auch nicht viel, größer sind unsere Kenntnisse über die anderen Antigene. Einige von ihnen, besonders diejenigen der präzipitierenden Sera, gehören zweifellos zu den Eiweißkörpern. So ist das Antigen des durch Milcheinspritzungen erzeugten Laktoserums in nichts anderem zu suchen als in dem Milchkasein, und alle Eingriffe, welche, wie die Trypsin- oder Pepsinverdauung, die Integrität dieses Eiweißmoleküls zu zerstören geeignet sind, vernichten nach P. TH. MÜLLER auch dessen Fähigkeit, die Bildung eines Laktopräzipitins im Tierkörper auszulösen. Nur die Einwirkung des Labfermentes auf das Kasein ist eine so schonende, daß dessen antigene Funktion erhalten bleibt. Immerhin tritt jedoch auch in diesem Falle eine gewisse Alteration des betreffenden antigenen Bestandteils auf, die dadurch zum Ausdruck kommt, daß das Laktopräzipitin, welches durch Lab-Parakaseininjektionen erhalten wird, etwas andere Eigenschaften besitzt als das echte, durch unverändertes Kasein erzeugte.

Im Gegensatz hierzu sind einige andere Antigene gegen die Trypsinverdauung sehr resistent, wie z. B. das Rizin (JAKOBY), das Abrin und die Antigene des Eierklars (OBERMEYER und PICK). Pepsinverdauung pflegt jedoch auch manche dieser resistenteren Antigene innerhalb kurzer Zeit zu vernichten. Man wird im allgemeinen wohl geneigt sein, diese trypsinfesten Substanzen nicht mit den Eiweißkörpern zu identifizieren, sondern als besondere Stoffe unbekannter Zusammensetzung anzusehen. Allerdings machen MICHAELIS und OPPENHEIMER demgegenüber geltend, daß noch eine zweite Möglichkeit in Betracht zu ziehen wäre, indem nämlich durch die Trypsinverdauung die spezifischen wirksamen Gruppen aus einem größeren Eiweißmolekül abgesprengt werden und dann im freien Zustand existieren könnten. Irgendwelche Anhaltspunkte für diese Hypothese haben sich jedoch bis jetzt nicht ergeben.

Auch über die Natur der Antikörper ist im ganzen nur wenig Sicheres bekannt. Wie viele andere wirksame Substanzen, so besitzen auch sie die Eigenschaft, mit den verschiedensten eiweißfällenden Agentien mehr oder minder vollständig niedergerissen zu werden, ohne daß sich hieraus natürlich irgendwelche Schlüsse auf ihre chemische Zugehörigkeit zu dieser Gruppe von Körpern ableiten ließen. Besonders charakteristisch ist jedoch ihr zuerst von E. P. PICK eingehender studiertes Verhalten zu der fraktionierten Ammonsulfatfällung, jenem Verfahren der Trennung eiweißartiger Substanzen, welchem die physiologische Chemie der letzten Jahre bekanntlich eine Reihe der wichtigsten Fortschritte zu verdanken hat. In der beistehenden kleinen Tabelle findet sich nun zusammengestellt, wie sich die Antikörper über die verschiedenen, durch Ammonsulfat in dem Blutserum erkennbaren Fraktionen des Fibrinoglobulins, Euglobulins, Pseudoglobulins und Albumins verteilen.

Wie aus derselben zu entnehmen ist, finden sich bei den untersuchten Immunseris weder in der Gruppe des Fibrinoglobulins noch in der des Albumins irgendwelche aktive Substanzen vor. Die Antikörper beschränken sich vielmehr einzig und allein auf die beiden Fraktionen des Eu- und Pseudoglobulins, eine Tatsache, die um so auffälliger erscheinen muß, als sie nicht nur für die verschiedensten Tierspezies, sondern auch für die heterogensten Arten von Antikörpern ihre Gültigkeit besitzt.

Immunkörper	Fibrinoglobulin	Euglobulin	Pseudoglobulin	Albumin
Diphtherieantitoxin	0	Ziege	Pferd	0
Tetanusantitoxin	0	Ziege (Milch?)	Pferd	0
Choleralysine	0	Ziege	0	0
Typhusagglutinin	0	Ziege, Kaninchen, Meerschweinchen	Pferd	0
Choleraagglutinin	0	Pferd, Ziege	0	0
Laktopräzipitin	0	Kaninchen	0	0

Wie man sieht, gestattet das Verfahren der Ammonsulfatfällung, die Antikörper von einem nicht unbeträchtlichen Teile der Eiweißsubstanzen, nämlich von dem gesamten Albumin, eventuell auch noch von dem Pseudoglobulin zu befreien und auf diese Weise ganz erheblich zu reinigen. Eine vollkommene Trennung von den Eiweißkörpern, etwa durch Peptonisierung der letzteren, ist jedoch in den meisten Fällen deshalb nicht durchführbar, weil mit der schrittweisen fermentativen Spaltung und Veränderung des Serumeiweißes meist auch eine mehr oder minder starke Abnahme des Gehaltes an Antikörpern einhergeht. Es ist jedoch Jacoby gelungen, eine Lösung von Antirizin, welche durch Fraktionierung mit Ammonsulfat aus dem betreffenden Immunserum gewonnen worden war, durch siebentägige Digestion mit einer möglichst reinen Trypsinlösung ohne jeden Verlust ihrer antitoxischen Wirksamkeit noch weiter von den begleitenden kolloiden Substanzen zu trennen, wobei sich die interessante Tatsache herausstellte, daß die Fällungsgrenzen des Antirizins durch die Verdauung keinerlei Verschiebung erfahren hatten.

Es scheinen also die verschiedenen Arten von Antikörpern mit einer ziemlich variierenden Resistenz gegen proteolytische Fermente begabt zu sein.

Höheren Temperaturgraden gegenüber zeigen sich dieselben fast insgesamt recht widerstandsfähig und vertragen häufig stundenlanges Erwärmen auf 60—70°, ohne an ihrer Wirksamkeit einzubüßen.

Woher stammen nun die Antikörper? Wo und aus welchem Materiale werden sie gebildet?

Auch über diese so außerordentlich wichtigen Fragen ist heute noch keine volle Einigkeit unter den Immunitätsforschern erzielt worden. Da die Produktion der Antikörper sich an die Einverleibung artfremder Substanzen teils tierischer, teils pflanzlicher, bakterieller Natur anschließt, so lag es gewiß am allernächsten, eine direkte genetische Beziehung zwischen ihnen und ihren Antigenen anzunehmen und sich also vorzustellen, daß der Organismus in irgend einer Weise befähigt sei, die letzteren in die entsprechenden Antikörper umzuwandeln. Besonders die sonst so rätselhafte Spezifität der Serumwirkungen wäre hierdurch zweifellos dem Verständnisse nähergerückt, da es gewiß nicht schwer zu begreifen wäre, wenn Substanzen, welche direkt voneinander abstammen, auch durch spezifische Beziehungen zu einander ausgezeichnet wären, wie sie ja gerade das Verhältnis zwischen den Antigenen und ihren Antikörpern charakterisieren. Hierbei mögen den Forschern, welche diese Auffassung vertraten, wohl Analogien aus der organischen Chemie vorgeschwebt haben, wie etwa das Verhalten stereoisomerer, optisch aktiver Verbindungen, die sich mit ihren optischen Antipoden

zu inaktiven, racemischen Verbindungen zusammenlagern. Würden wir die Annahme machen, daß etwa eine derartige linksdrehende Verbindung ein Toxin repräsentierte und würde unter dem Einfluß des tierischen Organismus dieses Toxin durch intramolekulare Umlagerung in die entsprechende rechtsdrehende Verbindung übergeführt werden, so wäre aus dem Toxin ein Antitoxin hervorgegangen, das die optische Wirksamkeit des ersteren aufzuheben vermag, und wir hätten damit ein grobes, aber sehr plastisches Bild für die Antikörperproduktion gewonnen, wie sie sich nach der eben dargelegten Auffassung darstellen würde.

Allerdings läßt dieses Bild zugleich auch die schwachen Punkte aufs deutlichste hervortreten, welche dieser Theorie der Antikörperproduktion anhaften. Jedes Molekül des linksdrehend gedachten Toxins könnte nämlich hierbei nur in ein einziges Antitoxinmolekül übergehen, und es könnte somit absolut nicht mehr Antitoxin produziert werden, als Toxin in den Körper eingeführt worden war. Wenn wir nun auch natürlich von den speziellen Verhältnissen dieses Beispieles, das ja nur ein ungefähres Bild zu geben beabsichtigte, abstrahieren müssen und annehmen wollen, daß aus jedem Antigenmoleküle eine größere Zahl von Antikörpermolekülen hervorgehen kann, so müßte doch zweifellos eine bestimmte quantitative Beziehung zwischen der Menge der einverleibten Antigene und der daraus entstehenden Antikörper obwalten.

Nun hat aber schon Knorr gezeigt, daß die Einspritzung einer Toxineinheit bis zu 100 000 Antitoxineinheiten produzieren kann. Ferner weiß man durch Versuche von Roux und Vaillard, daß man einem gegen Tetanus immunisierten Pferde durch wiederholte Aderlässe die Gesamtmenge seines Blutes ablassen kann, ohne daß die antitoxische Kraft seines Blutserums dauernd eine wesentliche Verminderung erfährt, beides Tatsachen, die mit einer direkten Umwandlung des injizierten Toxins in Antitoxin nur schwer vereinbar erscheinen, da hierbei das quantitative Mißverhältnis zwischen diesen beiden wirksamen Substanzen doch wohl zu groß erscheint. Bedenken wir schließlich, daß Menschen, welche z. B. einen Typhus überstanden haben, noch monate- und jahrelang in ihrem Blutserum Agglutinine und Bakteriolysine führen können, obwohl zweifellos auch im Harn und in anderen Sekreten kontinuierlich mehr oder minder bedeutende Mengen dieser Substanzen ausgeschieden werden, so verliert wohl die genannte Hypothese, so plausibel sie sich auch anhört, sehr viel an Wahrscheinlichkeit, und es erscheint wohl gezwungen, anzunehmen, daß alle diese bedeutenden Mengen von Antikörpern aus den im Verlaufe der typhösen Erkrankung resorbierten Bakterienleibern hervorgegangen sein sollen.

Man hat daher auch in der letzten Zeit diese Anschauung mit wenigen Ausnahmen fast allgemein verlassen und sich einer anderen, befriedigenderen Hypothese zugewandt, welche die Antikörper nicht als Umwandlungsprodukte der Antigene betrachtet, sondern als abgestoßene Zellprodukte oder Sekrete, die unter der Einwirkung resorbierter fremdartiger und reizender Substanzen abgesondert werden. Da diese reaktive Sekretion der betreffenden Zellterritorien, wie andere Reizerscheinungen, noch lange andauern kann, nachdem die auslösenden Antigene bereits im Stoffwechsel zerstört sind oder den Körper auf irgend einem Wege verlassen haben, so ergeben sich die früher erwähnten Tatsachen, welche mit der Umwandlungshypothese so schwer vereinbar schienen, als ein-

fache und selbstverständliche Konsequenz der Sekretionstheorie. Denn betrachtet man die Produktion der Antikörper als ein Sekretionsphänomen, das zwar durch die Antigene ausgelöst wird, aber, wenn einmal im Gange, nicht mehr an deren Anwesenheit unbedingt gebunden ist, so hat weder die leichte Regeneration des Antitoxingehaltes nach profusen Aderlässen, noch die lange Persistenz der Serumreaktion im Blute von Typhusrekonvaleszenten mehr etwas Auffallendes und Unverständliches an sich, und es ist ganz begreiflich, wenn unter Umständen die produzierte Antitoxinmenge ganz unvergleichlich größer sein kann, als die Menge einverleibten Toxins.

Wie jedoch die Sekretionstheorie sich mit der Spezifität der Serumreaktionen abzufinden vermag, das werden wir noch bei Besprechung von EHRLICHS Seitenkettentheorie des näheren zu erörtern haben, welche gerade über diese so schwierige Frage so einfachen und verblüffenden Aufschluß zu geben imstande ist, daß man fast an das Ei des Kolumbus gemahnt wird. — Wir wollen daher hier nicht länger bei diesem interessanten Punkte verweilen, sondern uns sofort die weitere Frage vorlegen, wo denn der Ort der Antikörperproduktion zu suchen ist.

Die experimentelle Beantwortung derselben kann nun auf zweifachem Wege erstrebt werden.

Will man feststellen, ob irgend einem Organe eine bestimmte Funktion zukommt, so ist wohl am naheliegendsten, in der Weise zu verfahren, daß man dasselbe auf operativem Wege aus dem Körper entfernt und ermittelt, ob sich die betreffenden Vorgänge, die man mit diesem Organe in Verbindung zu bringen geneigt ist, auch jetzt noch in unveränderter Weise abspielen oder nicht. Allerdings wird die Möglichkeit, auf diesem Wege zu einem Resultat zu gelangen, zum Teil durch die technische Undurchführbarkeit mancher derartiger Operationen — man denke etwa an eine Exstirpation des Knochenmarks oder sämtlicher lymphoider Organe — zum Teil aber auch dadurch noch sehr erheblich eingeschränkt, daß zur Antikörperproduktion, wie wir noch sehen werden, mindestens einige Tage erforderlich sind, während die Tiere nach gewissen Organexstirpationen oft nur durch wenige Stunden am Leben zu erhalten sind. Immerhin sind doch einige Versuche in dieser Richtung angestellt worden, von welchen wir nur diejenigen von LADISLAUS DEUTSCH hier kurz erwähnen wollen. DEUTSCH, der unter der Leitung METSCHNIKOFFS arbeitete, suchte nämlich festzustellen, ob auch splenektomierte Tiere imstande seien, Antikörper zu produzieren. Er fand bei seinen Versuchen, daß Meerschweinchen, denen die Milz vor längerer Zeit exstirpiert worden war, ganz genau so auf eine Injektion von Bact. typhi reagierten und ebensoviel Schutzstoffe produzierten, wie die normalen Kontrolltiere, woraus man zweifellos den Schluß ableiten muß, daß dieses Organ unmöglich die einzige Bildungsstätte der Antikörper darstellen kann. Daß der Milz aber doch eine gewisse Rolle bei der Entstehung der Antikörper zukommen muß, das geht aus einer weiteren Reihe von Experimenten hervor, bei welchen DEUTSCH die Milzexstirpation nicht vor der Injektion der Bakterien vornahm, sondern erst 4—5 Tage später. In diesem Falle zeigte sich die Bildung der Typhusschutzstoffe nicht unerheblich beeinträchtigt.

Wurden nun aber diese herausgeschnittenen Milzen in die Bauchhöhle einer Reihe von normalen Tieren eingebracht, so begann deren Blutserum nach etwa sieben Tagen deutliche agglutinierende Eigenschaften gegenüber dem Typhusbazillus zu zeigen, ein Beweis dafür,

daß in diesen Organen die entsprechenden Antigene zur Ablagerung gelangt waren. Man kann wohl annehmen, daß die letzteren wenigstens zum Teil durch Phagocyten in die Milz eingeschleppt worden waren, und man wird nicht leugnen können, daß auch diese Befunde mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit für die Beteiligung dieses Organes an der Produktion der Antikörper zu sprechen scheinen.

Überlegungen ganz anderer Art liegen dem zweiten Verfahren zugrunde, welches zur Ermittlung der Bildungsstätten der Schutzstoffe eingeschlagen wurde. Spritzt man jungen kräftigen Kaninchen abgetötete Cholera- oder Typhuskulturen unter die Haut oder in die Bauchhöhle ein, so treten mit großer Regelmäßigkeit innerhalb weniger Tage überraschend starke spezifische Veränderungen in deren Blutserum auf, welche sich zum Teil in einer energischen Schutzwirkung, zum Teil in einem hohen Agglutinationsvermögen desselben äußern. Es muß also in den ersten Tagen nach der Injektion eine außerordentlich lebhafte Produktion von Antikörpern an den betreffenden Orten stattfinden. Würden nun diejenigen Zellen, welche dieser Funktion vorstehen, alles neugebildete Lysin oder Agglutinin sofort an das Blutplasma abgeben, so könnte es natürlicherweise niemals zu irgend einer erheblicheren Anhäufung dieser Stoffe in den betreffenden Organen kommen. Gerade die große Schnelligkeit, mit welcher die Antikörper in den eben beschriebenen Fällen gebildet werden, ließ jedoch die Hoffnung wach werden, daß vielleicht doch die Abgabe derselben an die Säfte nicht gleichen Schritt zu halten vermöchte mit ihrer Entstehung und daß es daher wenigstens zeitweise zu einer Anhäufung und Aufspeicherung der Antikörper an ihrer Bildungsstätte kommen könnte. Dann müßte es aber gelingen, in den betreffenden Organen ein Plus von Antikörpern nachzuweisen gegenüber den übrigen Bestandteilen des Körpers, welche nicht selbst Schutzstoffe zu produzieren vermögen, sondern dieselben nur von der Blutbahn aus zugeführt erhalten.

In der Tat sind nun PFEIFFER und MARX auf dem eben angedeuteten Wege zu außerordentlich wertvollen Aufschlüssen über die Bildungsstätte der Choleraschutzstoffe gelangt. Während sich zunächst keinerlei Anhaltspunkte dafür ergaben, daß die Leukocyten des Blutes oder der entzündlichen Exsudate als Matrix oder auch nur als Träger der Choleraschutzstoffe anzusehen seien, zeigte sich bei einer Reihe weiterer Versuche, „daß beim Kaninchen während des raschen Ansteigens der Choleraimmunität Organe existieren, in welchen die Antikörper in erheblich höherer Quantität nachweisbar sind als im zirkulierenden Blute. Es sind dies in erster Linie Milz und Knochenmark, dann Lymphdrüsen und vielleicht die Lungen.“ So zeigte sich in einem Falle die Milz etwa viermal wirksamer als das Serum und sogar achtmal wirksamer als das Blut.

Töteten PFEIFFER und MARX nun ihre Versuchstiere in verschiedenen Zeitintervallen nach der Injektion der Cholerakultur, so ergab sich das höchst überraschende und unerwartete Resultat, daß in der Milz schon nach 24 Stunden die ersten Anfänge der Antikörperproduktion nachzuweisen waren, also zu einer Zeit, wo das Serum noch vollkommen unwirksam befunden wurde. Nach 2 und 3×24 Stunden erwies sich die Milz stets ganz erheblich wirksamer als das Serum, und erst nach einer weiteren Reihe von Tagen begann der Titer der Milz abzunehmen und unter den des Serums zu sinken.

Nun war allerdings gegen diese Versuche noch der Einwand möglich, daß die in der Milz und in den anderen lymphoiden Organen gefundenen Mengen von Antikörpern nicht an Ort und Stelle entstanden seien, sondern nur aus dem Blute vermöge einer besonderen Affinität zu diesen Organen abgelagert worden seien. Es ließ sich jedoch zeigen, daß Injektionen von Choleraserum bei normalen Kaninchen durchaus keine Anhäufung von Antikörpern in der Milz hervorriefen, sondern daß sich die Schutzstoffe auch auf die genannten Organe nur entsprechend ihrem Blutgehalte verteilen, so daß also die Existenz einer spezifischen Anziehung zwischen Milzparenchym und den im Blute kreisenden Antikörpern absolut ausgeschlossen erscheint.

Wir haben somit allen Grund, in den blutbereitenden Organen, Milz, Lymphdrüsen und Knochenmark die Hauptbildungsstätte der Antikörper zu sehen. Hingegen scheinen die anderen Organe, wie Gehirn, Rückenmark, Muskeln, Leber usw. nach diesen Versuchen entweder gar nicht oder doch nur bei weitem weniger lebhaft an diesem reaktiven Vorgange beteiligt zu sein.

Nun beziehen sich die Untersuchungen von Pfeifer und Marx allerdings zunächst nur auf die Choleraschutzstoffe. Es zeigte sich jedoch bald, daß dieselben auch für andere Krankheitserreger, wie Typhusbazillen und Pneumokokken, ja sogar auch für toxische Substanzen nichtbakterieller Herkunft, wie z. B. für das Abrin, den wirksamen Bestandteil der Jequiritybohne, Gültigkeit besitzen und daß somit einer Verallgemeinerung der oben ausgesprochenen Schlußfolgerungen nichts im Wege steht.

Nur nach einer Richtung bedürfen dieselben jedoch noch einer Ergänzung beziehungsweise Erweiterung. Wenn nämlich zweifellos den genannten blutbildenden Organen bei dem subkutanen oder intraperitonealen Einverleibungsmodus der Antigene die Hauptrolle bei der Produktion der Antikörper zugeschrieben werden muß, so ist damit doch nicht gesagt, daß nicht auch andere Gewebe unter Umständen dazu befähigt sein können. Ein außerordentlich instruktives Beispiel dieser Art hat vor einigen Jahren Römer beigebracht. Römer hatte Kaninchen durch Einträufelung einer Abrinlösung in den Bindehautsack allmählich geben hohe Dosen dieser toxischen Substanz immunisiert und hatte dann die verschiedenen Organe, unter anderem auch die beiden Conjunctiven, auf ihre antitoxische Kraft untersucht. Dabei ergab sich nun die äußerst bemerkenswerte Tatsache, daß die Bindehaut desjenigen Auges, von welchem aus die Immunisierung eingeleitet worden war, Mäuse vor der 20fach tödlichen Abrindosis zu schützen vermochte, während die Conjunctiva der anderen Seite dazu nicht befähigt war, so daß die Versuchstiere, welche eine Verreibung derselben mit der erwähnten Testgiftdosis injiziert erhielten, prompt zugrunde gingen.

Daraus geht aber hervor, daß im Verlaufe der conjunctivalen Immunisierung jene Bindehaut, welche in ständige Berührung mit dem Toxin gekommen war, sich lebhaft mit an der Antitoxinproduktion beteiligt haben mußte, während die andere sich hierbei vollkommen passiv verhielt und das Antitoxin lediglich aus der Blutbahn zugeführt bekam, wo es jedoch in zu geringer Konzentration vorhanden war, um auch ihr einen entsprechenden Schutzwert zu verleihen.

Ein anderes, vielleicht noch interessanteres Beispiel lokaler Antikörperbildung verdanken wir v. Dungern. Es gelang diesem Forscher,

bei einem Kaninchen, welchem einige Tropfen des verdünnten Blutserums einer Krabbenart, Maja squinado, in die Kammer des rechten Auges injiziert worden waren, folgenden Befund zu erheben. Acht Tage nach der Einspritzung zeigte das abgelassene, vollkommen klare Kammerwasser des injizierten Auges, mit verdünntem Majaplasma zusammengebracht, einen außerordentlich starken spezifischen Niederschlag, während das Kammerwasser der anderen Seite vollkommen ohne Wirkung war. Auch das Blutserum war zu dieser Zeit noch frei von Präzipitinen. Einen Tag später zeigte sich, was das Kammerwasser betrifft, derselbe Befund; das Blutserum dagegen besaß jetzt schwache präzipitierende Wirkung, die jedoch noch immer weit geringer war als die des Humor aqueus des anderen Auges.

Es kann also auch in diesem Falle nicht zweifelhaft sein, daß die im Kammerwasser gefundenen Antikörper von den Zellen der vorderen Augenkammer geliefert worden sind, und es ist damit der beste Beweis dafür erbracht, daß nicht nur besondere Organe, sondern alle möglichen Zellen unter Umständen zur Produktion der Antikörper herangezogen werden können.

Welche Zellterritorien dabei im speziellen Falle die intensivste reaktive Tätigkeit entfalten, das mag, abgesehen von der besonderen Eignung, welche gewisse Organe, wie die lymphoiden, für die Neubildung der Antikörper besitzen, zum Teil auch von der Örtlichkeit abhängen, welche zuerst mit den Antigenen in Berührung kommt und durch deren besondere anatomische Verhältnisse die weiteren Wege bestimmt werden, auf welchen diese Stoffe tiefer in den Organismus eindringen.

Es erübrigt nur noch, unsere bereits bei verschiedenen Gelegenheiten gemachten Angaben über den zeitlichen Verlauf der Antikörperproduktion zu vervollständigen.

Brieger und Ehrlich haben zum ersten Male an einer gegen Tetanus immunisierten Ziege genaue, in kurzen Zeitintervallen wiederholte Bestimmungen des Antitoxingehaltes der Milch ausgeführt, welcher dem des Blutserums vollkommen parallel verläuft und haben auf Grund dieser exakten Daten eine Antitoxinkurve konstruiert, die die zeitlichen Verhältnisse der Antikörperproduktion in sehr instruktiver Weise zur Anschauung brachte. Spätere Forschungen haben dann ergeben, daß auch die Immunisierung gegen andere Antigene im Prinzip denselben Typus aufweist, wenn auch im einzelnen kleine Verschiedenheiten des Verlaufes nicht geleugnet werden können.

Nach v. Dungern kann man an derartigen Kurven nun vier verschiedene Phasen unterscheiden:

1) eine Latenzperiode, welche bei den verschiedenen Antigenen innerhalb gewisser, nicht sehr weiter Grenzen schwankt, für die hämolytischen und agglutinierenden Antikörper etwa drei Tage, für das Antirizin sechs Tage, für manche Präzipitine etwa $4\frac{1}{2}$—6 Tage beträgt. Darauf erfolgt

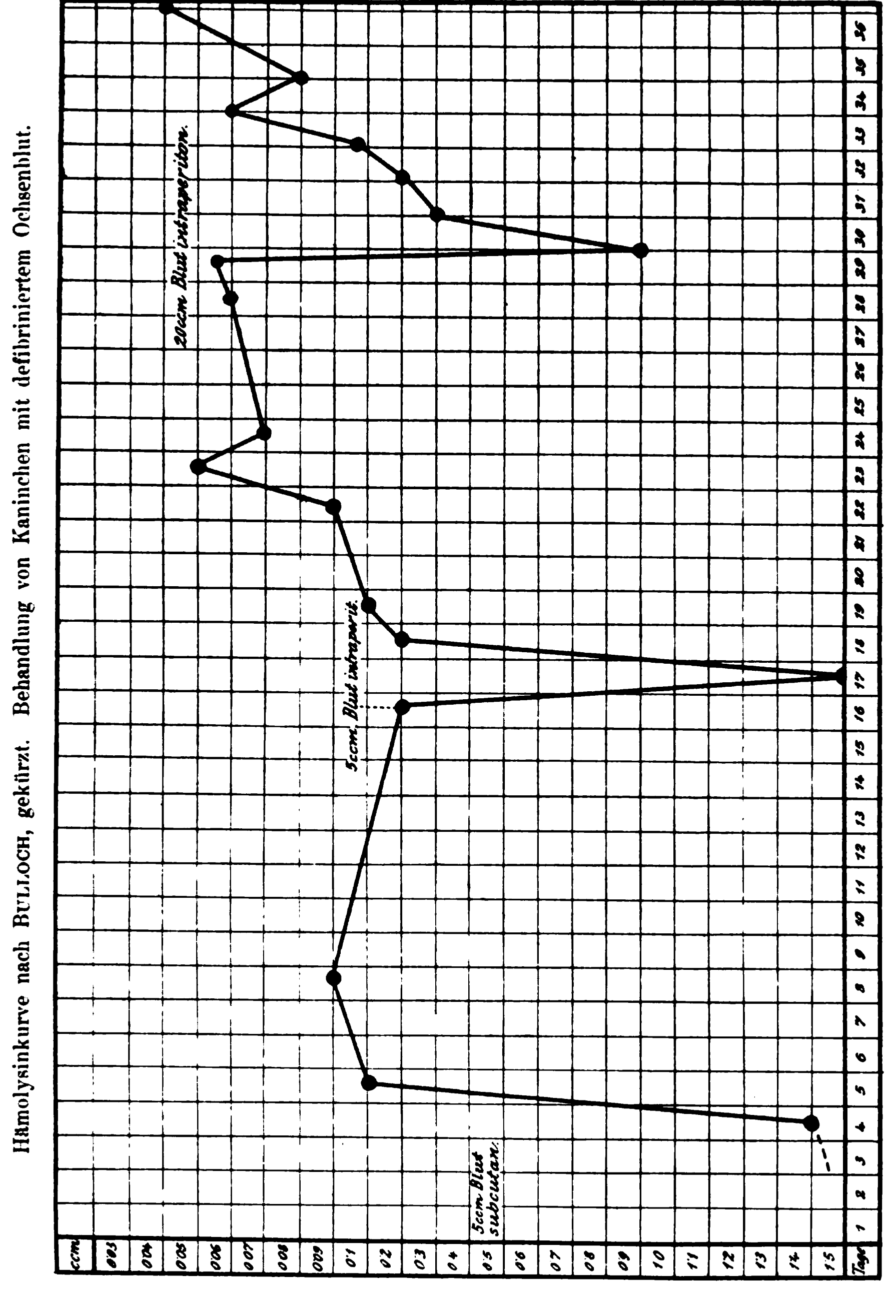
2) ein kritischer Anstieg des Gehaltes an Antikörpern, welcher in wenigen Tagen sein Maximum erreicht. Hieran schließt sich

3) eine Periode des Antikörpergleichgewichts von verschieden langer Dauer, welche endlich

4) in die Phase des Abfalles übergeht. Dieser letztere erfolgt nicht selten stufenförmig, derart, daß ein bestimmter, niederer Serumtiter eine Zeitlang hindurch festgehalten wird, bis wieder ein erneuter



Abfall eintritt und schließlich die Antikörper vollkommen aus dem Serum verschwinden.



Hämolysinkurve nach BULLOCH, gekürzt. Behandlung von Kaninchen mit defibriniertem Ochsenblut.

Wird einem immunsierten Tiere, das bereits reichlich Antikörper in seinem Blute enthält, eine neuerliche Injektion der betreffenden Antigene beigebracht, so tritt unmittelbar nach der Einspritzung ein sehr erheblicher und rapider Absturz des Serumtiters

ein; bald steigt jedoch der Gehalt des Serums an Antikörpern wieder an, überschreitet das früher erreichte Niveau und erhebt sich zu einer gewissen maximalen Höhe, worauf sich wieder ein Zustand des Antikörpergleichgewichts herstellt, der aber bei einem höheren Titer verharrt, wie vor der Injektion.

Beistehende graphische Darstellung, welche den Gang der Immunisierung bei der Behandlung von Kaninchen mit defibriniertem Ochsenblut veranschaulicht, läßt diese Verhältnisse außerordentlich klar zutage treten und bedarf daher wohl keiner näheren Erläuterung.

Von ganz besonderem Interesse sind nun aber die Beobachtungen, die v. Dungern an immunisierten Tieren machen konnte, bei welchen die Antikörper bereits wieder vollkommen aus dem Blutserum verschwunden waren und welche daher scheinbar wieder vollständig normal geworden waren. Erhielten solche Tiere nämlich neuerdings eine Injektion der betreffenden Antigene — es handelte sich um das Blutplasma von Maja squinado — so zeigte sich, daß die präzipitierenden Antikörper ganz erheblich rascher wieder in deren Blutserum auftraten wie früher und daß also die Latenzperiode bei diesen vorbehandelten Tieren eine nicht unbeträchtliche Abkürzung erfuhr. Während zum Beispiel bei einem dieser Kaninchen zwischen der ersten Injektion von Majaplasma, welche dasselbe erhalten hatte, und dem Auftreten des Präzipitins ein Zeitraum von sechs Tagen verging, betrug die Latenzperiode nach einer zweiten Einspritzung nur noch vier Tage, nach einer dritten nur noch drei. Dabei ergaben sich neben diesen zeitlichen Differenzen auch noch erhebliche quantitative Unterschiede in der produzierten Präzipitinmenge, welche nach der dritten Injektion bei weitem größer war als nach der ersten.

Es ist klar, daß diese Tatsachen von der größten theoretischen Bedeutung sein müssen, da dieselben beweisen, „daß mit den Zellen der immunisierten Tiere Veränderungen vorgegangen sind, welche auch nach dem völligen Verschwinden des produzierten Antikörpers noch fortbestehen und ihnen möglich machen, auf eine erneute Einwirkung der Antigene rascher und intensiver zu reagieren, als früher. Daß diese im Laufe der Immunisierung erworbene Fähigkeit des Körpers, seine Schutztruppen schneller zu mobilisieren, ihm im Vergleich zu dem nicht immunen Organismus eine bedeutende Überlegenheit im Kampfe mit den Infektionserregern sichern muß und daher eine sehr erhebliche Vermehrung seiner Widerstandsfähigkeit bedeutet, ist leicht einzusehen.

Noch eine weitere Veränderung hat nun v. Dungern bei seinen Studien über die Präzipitine an den Zellen und Geweben der immunisierten Tiere feststellen können, welche von nicht geringerer Bedeutung zu sein scheint. Spritzt man einem normalen Kaninchen Majaplasma in die Randvene des einen Ohres ein und verfolgt das Schicksal desselben im Kreislauf dieses Tieres, indem man von Zeit zu Zeit kleine Blutproben aus der Vene des anderen Ohres entnimmt und durch Zusatz von spezifischem Präzipitinserum auf die Anwesenheit von Majaeiweiß prüft, so kann man feststellen, daß das letztere allmählich aus der Blutbahn verschwindet. Da nun eine Ausscheidung der eingeführten Eiweißkörper weder durch den Harn noch durch die Galle erfolgt, so bleibt nichts anderes übrig, als anzunehmen, daß dieselben durch gewisse — einstweilen nicht

näher bekannte — Gewebe und Gewebsbestandteile absorbiert und auf diese Weise dem Kreislauf entzogen werden.

Verwendet man nun aber zu solchen Versuchen vorbehandelte Kaninchen, und zwar wieder zu einer Zeit, wo das durch frühere Injektionen erzeugte Präzipitin aus dem Blute bereits verschwunden ist, so findet man, daß die präzipitablen Eiweißkörper des Majaplasmas bedeutend rascher aus der Zirkulation entfernt werden, als bei normalen, nicht vorbehandelten Tieren. Die absorbierende, bindende Kraft der Körperzellen für das betreffende Antigen hat also unter dem Einfluß der Immunisierung zugenommen, während, wie Kontrollversuche ergaben, andersgeartete Eiweißkörper nicht schneller aus dem Kreislauf verschwinden wie sonst. Die Bedeutung, welche dieser merkwürdigen spezifischen Zellveränderung zukommen dürfte, werden wir noch bei Besprechung der EHRLICHschen Theorie näher zu beleuchten haben.

Literatur.

UHLENHUTH, Deutsche med. Wochenschr., 1901.
R. STERN, Berl. klin. Wochenschr., 1903, No. 30 u. 31.
KISTER u. WEICHHARDT, Zeitschr. f. Medizinalbeamte, 1902, No. 20.
P. TH. MÜLLER, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. XXXII, 1902.
JAKOBY, Hofmeisters Beiträge zur chem. Physiol., Bd. I, 1901.
OBERMAYER u. PICK, Wiener klin. Rundschau, 1902, No. 15.
MICHAELIS u. OPPENHEIMER, Arch. f. Anat. u. Physiol., Physiol. Abt., Supplement, 1902.
E. P. PICK, Hofmeisters Beiträge z. chem. Physiol., Bd. I, 1901.
KNORR, Fortschr. d. Mediz., Bd. XV, 1897. Experm. Unters. über die Grenze der Heilungsmöglichkeit des Tetanus durch Tetanusheilserum. Habilitationsschr. Marburg 1895.
ROUX u. VAILLARD, Annal. de l'inst. Pasteur, 1893.
DEUTSCH, L., Annal. de l'inst. Pasteur, 1899.
PFEIFFER u. MARX, Zeitschr. f. Hyg u. Inf., Bd. XXVII, 1898.
RÖMER, Arch. f. Ophthalm., Bd. LII, 1901.
V. DUNGERN, „Die Antikörper", Jena 1903.
BRIEGER u. EHRLICH, Deutsche mediz. Wochenschr., 1892, No. 18; Zeitschr. f. Hyg.. Bd. XIII, 1893.
BULLOCH, Zentralbl. f. Bakt., Bd. XXIX, 1901.

XII. Natur und quantitativer Verlauf der Bindung zwischen Toxin und Antitoxin
(bezw. zwischen Antigen und Antikörper).

In welcher Weise wirken nun alle diese verschiedenen Antikörper, deren Entstehung und Eigenschaften wir im vorigen kennen gelernt haben, auf ihre Muttersubstanzen ein? Spezieller gefragt: Wie kommt z. B. die entgiftende Wirkung des Antitoxins zustande? Welches ist dabei das Schicksal des Toxins? Welche Rolle spielt das Antitoxin?

Um alle diese Fragen beantworten zu können, müssen wir uns zunächst die verschiedenen Möglichkeiten klar machen, die hier denkbar sind. Wie wir gesehen haben, ist das Antitoxin durch seine Eigenschaft charakterisiert, die krankmachende, bezw. todbringende Wirkung des entsprechenden Toxins aufzuheben. Das könnte aber — a priori betrachtet — in doppelter Weise geschehen. Entweder könnte nämlich das Antitoxin direkt und unmittelbar auf das Toxin einwirken und dasselbe auf irgend eine — noch näher zu erörternde — Art und Weise unschädlich machen; oder aber, der Angriffspunkt des Antitoxins könnte nicht an dem Toxin selbst gelegen sein, sondern in den lebenden Zellen des betreffenden tierischen Organismus, die unter dem Einflusse des ersteren ihre Empfindlichkeit für das Gift verlieren und eine gewisse Widerstandsfähigkeit gegen dasselbe erlangen würden. Diese letztere Auffassung, die seinerzeit von ROUX und auch von BUCHNER vertreten wurde und welche, wie gesagt, eine Art von Immunisierung der Zellen durch das eingespritzte Antitoxin, eine Art von Giftfestigung, annahm, kann wohl heute als allgemein verlassen gelten und nicht am wenigsten waren es die eleganten Versuche EHRLICHS über die Rizinimmunität, welche derselben den Boden entzogen und unsere heutigen Anschauungen fest begründet haben.

Das Rizin, eine bis vor kurzem den Eiweißkörpern zugerechnete giftige Substanz der Rizinussamen, zeichnet sich durch eine außerordentlich hohe Toxizität aus, indem es bei intravenöser Applikation schon in Dosen von etwa 0,03 mg pro Kilogramm Tier tödliche Wirkungen entfaltet. In erster Linie ist hierbei das Blut von der schädigenden Wirkung des Rizins betroffen; es treten Koagulationen der roten Blutkörperchen ein, wobei es zu multiplen Thrombosen besonders in den Darmgefäßen kommt und ausgedehnte Darmhämorrhagien zustande kommen. Die Empfänglichkeit der verschiedenen Tierspezies diesem Gift gegenüber ist nicht die gleiche. Speziell Meerschweinchen sind dafür so empfindlich, daß 1 g des Handelsproduktes genügt, um $1^1/_2$ Millionen dieser Tiere zu töten.

Neben diesen, im Tierversuch zutage tretenden Wirkungen besitzt nun aber das Rizin auch die Fähigkeit, die Blutkörperchen des defibri-

nierten Blutes in vitro zusammen zu klumpen und zu agglutinieren, und es lag daher in diesem Falle die Möglichkeit vor, einen Teil der Giftwirkung dieses Stoffes auch außerhalb des Tierkörpers, im Reagenzglas zu studieren. Es ist nun EHRLICH gelungen, Tiere gegen das Rizin zu immunisieren und von denselben ein hochwertiges Antiserum zu erzielen, das er sowohl im Tierversuche wie im Reagenzglas auf seine Schutzwirkungen prüfen konnte. Dabei stellte sich nun die wichtige Tatsache heraus, daß dieses Antirizinserum beide Wirkungen des Rizins in vollkommen gleicher Weise zu paralysieren vermochte, womit also zunächst der unzweifelhafte Nachweis geliefert war, daß wenigstens die eine Komponente der Schutzwirkung, die sich auf die in vitro zu beobachtende Agglutination bezieht, auch ohne Beteiligung des lebenden Organismus in Tätigkeit treten kann. Da nun ferner alle jene Mischungen von Rizin und Antirizin, welche im Reagenzglas wirkungslos blieben, auch beim lebenden Tiere keine Vergiftungserscheinungen hervorriefen und, wie ein genaues Studium der quantitativen Verhältnisse ergab, die Wirkungen, die in vitro zustande kamen stets mit den in corpore ausgeübten vollkommen parallel gingen, so konnte es keinem Zweifel unterliegen, daß eine Intervention des lebenden Organismus auch bei der entgiftenden Schutzwirkung des Antirizins nicht eintritt und daß daher Toxin und Antitoxin sich direkt und unmittelbar beeinflussen müssen. Ähnliche Verhältnisse haben bald darauf KOSSEL bei dem giftigen Aalserum, STEPHENS und MYERS bei dem Kobragift, MORGENROTH bei dem Crotin und EHRLICH bei dem Tetanolysin, dem hämolytisch wirkenden Bestandteil des Tetanusgiftes, beobachtet, so daß es wohl erlaubt ist, bei allen bisher bekannten Antitoxinen eine direkte Einwirkung auf das entsprechende Toxin anzunehmen. Es ist die Richtigkeit dieser Annahme um so weniger zweifelhaft, als ja bei allen anderen, nicht toxinartigen Substanzen, welche Antikörperbildung auszulösen vermögen (rote Blutkörperchen, Eiweißkörper, Bakterien u. s. f.), die Einwirkung des Antiserums ebenfalls schon in vitro zustande kommt und als Hämolyse, als Agglutination oder Präzipitation in Erscheinung tritt.

Liegt also der Angriffspunkt der entgiftenden Antitoxinwirkung zweifellos an dem Toxinmolekül, so drängt sich sofort die weitere Frage auf, welcher Natur diese Einwirkung ist und welcher Art Kräfte dabei ins Spiel kommen.

Die einfachste und der naiven Betrachtung zunächst sich aufdrängende Vorstellung ist nun gewiß die, daß das Toxinmolekül durch das Antitoxin zerstört, zersetzt, verdaut oder in irgend einer anderen Weise desintegriert wird, wobei das Antitoxin etwa die Rolle eines Fermentes spielen müßte, und in der Tat haben einige Autoren sich anfangs dieser Auffassung angeschlossen.

Demgegenüber hat EHRLICH von Anfang an die Ansicht vertreten, daß die Entgiftung durch eine chemische Bindung des Toxins an das Antitoxin zustande komme und also etwa mit der Neutralisierung einer Säure durch Alkali in Parallele zu stellen sei, während BEHRING sich mehr reserviert verhielt und zwar den Ausdruck, daß das Toxin durch das Antitoxin „zerstört“ werde, beibehielt, sich aber gegen eine chemische Deutung desselben verwahrte und unentschieden ließ, auf welchem Wege die Zerstörung erfolgen sollte.

Bald jedoch wurde eine Reihe von Tatsachen bekannt, die geeignet waren, EHRLICHS Auffassung der Antitoxinwirkung zu stützen.

ROUX und CALMETTE hatten nämlich gefunden, daß das Schlangengift, welches ja in vieler Hinsicht den bakteriellen Toxinen nahesteht, durch Siedehitze nicht zerstört wird, während dessen Antitoxin, wie alle Antikörper, seine Wirksamkeit beim Kochen einbüßt. Wurde nun eine für Tiere unschädliche Mischung von Schlangengift und Gegengift aufgekocht, so trat sofort wieder die typische Giftwirkung zutage, ein Beweis, daß das Gift in der an sich inaktiven Mischung nicht etwa zerstört oder zersetzt war, sondern offenbar nur in gebundenem Zustand existierte und durch die Zerstörung des Antitoxins beim Kochen wieder in Freiheit gesetzt wurde. In ganz analoger Weise hat WASSERMANN für das Toxin des Bacillus pyocyaneus, welches ebenfalls thermostabiler ist als das entsprechende Antitoxin, den Nachweis erbracht, daß dasselbe bei der Entgiftung nicht vernichtet, sondern nur gebunden wird und durch Erwärmen wieder frei gemacht werden kann.

Einen anderen, sehr originellen Weg betraten MARTIN und CHERRY, um das Eintreten einer chemischen Bindung zwischen Toxin und Antitoxin zu beweisen. Zweifellos sind nämlich die Moleküle des Antivenins viel größer als die des Schlangengiftes, so daß das letztere noch imstande ist, durch Membranen hindurchzugehen, welche dem Antitoxin den Durchtritt verwehren. MARTIN und CHERRY brachten nun entsprechende Mengen von Gift und Gegengift zusammen und unterwarfen dieselben verschieden lange Zeit nach der Mischung einer Filtration unter hohem Drucke. Dabei stellte sich nun heraus, daß das erzielte Filtrat einen sehr hohen Grad von Giftigkeit besaß, wenn die beiden Substanzen nur kurze Zeit miteinander in Berührung gewesen waren, während mit der Dauer des Kontaktes die Toxizität immer mehr und mehr abnahm und schließlich nach etwa halbstündiger Berührung, ganz erloschen war. Die Deutung dieser Versuche ist nach dem oben Auseinandergesetzten eine sehr einfache. Solange eine Bindung des Toxins an das Antitoxin noch nicht stattgefunden hatte, das erstere sich also im freien Zustande befand, wurde nur das Antitoxin durch die filtrierende Schicht zurückgehalten, das Toxin aber wanderte durch dieselbe hindurch und bewirkte damit die Giftigkeit des Filtrates. Von dem Momente an jedoch, wo die Vereinigung eingetreten war und somit das kleine Toxinmolekül an das große Antitoxinmolekül gekettet war, blieb das Gift diesseits des Filters und das Filtrat konnte somit kein Toxin mehr enthalten.

Allerdings scheint mir diese Versuchsanordnung, so ingeniös dieselbe auch sein mag, eine Zerstörung des Toxins durch das Antitoxin doch nicht mit Sicherheit ausschließen zu lassen, und ich möchte deshalb den ersterwähnten Versuchen von ROUX, CALMETTE und WASSERMANN in dieser Richtung eine größere Beweiskraft zuerkennen als den gewiß sehr interessanten Experimenten von MARTIN und CHERRY.

Eine Tatsache aber geht aus diesen Filtrationsversuchen mit Sicherheit hervor, daß nämlich *die Entgiftung durch das Antiserum eine gewisse Zeit in Anspruch nimmt und nicht etwa momentan erfolgt.* EHRLICH hat nun die näheren Umstände studiert, welche auf die Reaktionsgeschwindigkeit von Toxin und Antitoxin Einfluß nehmen und hat gefunden, daß vor allem hierbei *die Konzentration* und *die Temperatur* eine große Rolle spielen. Die Entgiftung erfolgt nämlich in konzentrierten Lösungen und bei höherer Temperatur viel rascher als in verdünnter Lösung und in der Kälte, ein Verhalten, das ja bekanntlich bei den meisten chemischen Reaktionen beobachtet

wird und daher auch von Ehrlich als Argument für die chemische Natur der Bindung von Gift und Gegengift ins Treffen geführt wurde.

Weitere Beweisgründe dafür ergaben sich aus dem Studium der anderen Arten von Antikörpern, welche ja aus verschiedenen Ursachen einer eingehenden Analyse viel leichter zugänglich sind als gerade die Antitoxine. Bringt man z. B. rote Blutkörperchen mit ihren spezifischen Antikörpern, den hämolytischen Ambozeptoren, zusammen, läßt dieselben einige Zeit aufeinander einwirken und entfernt dann die Erythrocyten durch die Zentrifuge aus der Flüssigkeit, so kann man, wie bereits an anderer Stelle ausgeführt wurde, nachweisen, daß die letztere vollkommen frei von Ambozeptoren ist, während die Blutkörperchen sich mit denselben beladen haben und daher der Auflösung verfallen, wenn ein frisches, komplementhaltiges Serum hinzugefügt wird — ein fundamentaler Versuch, den wir Ehrlich und Morgenroth verdanken. Ganz analog liegen die Verhältnisse bei den agglutinierenden und präzipitierenden Antikörpern. Setzt man zu einem wirksamen Typhusimmunserum eine genügende Menge von Typhusbazillen hinzu, wartet ab, bis sich dieselben durch Agglutination zu Boden gesenkt haben und prüft die klare überstehende Flüssigkeit auf Agglutinin, indem man derselben neue Bazillen zusetzt, so findet man dieselbe unwirksam: das Agglutinin wurde also von den Bazillen gebunden. Ebenso reißt das beim Vermischen von Milch mit spezifischem Laktoserum entstehende Präzipitat das Präzipitin mit sich und die vom Niederschlage befreite Flüssigkeit vermag nicht mehr Kasein zu fällen.

Überall also, wo wir die Einwirkung der Antikörper auf ihre Muttersubstanzen. denen sie ihre Entstehung verdanken, näher studieren, fällt uns als charakteristischer Zug die Tatsache auf, daß sie bei dieser Reaktion aufgebraucht und gebunden werden. Ja, in einzelnen günstig liegenden Fällen hat sich die Analyse sogar noch weiter treiben und sich zeigen lassen, daß aus dem entstehenden Reaktionsprodukt die einzelnen Komponenten wieder in wirksamer Form extrahiert werden können. So z. B. ist es Hahn und Trommsdorf gelungen, aus agglutinierten Bazillen, welche zur Entfernung von etwaigem anhaftenden freien Agglutinin sorgfältig gewaschen worden waren, durch Digestion mit verdünnten Laugen und Alkalien das gebundene Agglutinin wieder freizumachen und also Extrakte zu gewinnen, welche wieder agglutinationskräftig waren, und dasselbe gelang bei dem Kaseinniederschlag, den das Laktoserum in der Milch hervorruft. Aber auch die Muttersubstanz, die mit dem Antikörper in Reaktion tritt, ließ sich in unveränderter Form aus dem Laktopräzipitat wiedergewinnen: Kocht man nämlich den sorgfältig gewaschenen Kaseinniederschlag in physiologischer Kochsalzlösung, so löst sich derselbe auf und man erhält so eine Flüssigkeit, die sich in jeder Beziehung wie eine Lösung unveränderten Kaseins verhält: sie wird durch Lab koaguliert, zeigt die chemischen Eigenschaften des Kaseins und kann sogar durch Zusatz neuen Laktoserums wieder gefällt werden (P. Th. Müller). Es unterliegt somit keinem Zweifel, daß die reagierenden Komponenten bei der spezifischen Einwirkung der Antisera keinerlei tiefgreifende Veränderungen erleiden, denn sonst wäre es ja nicht möglich, daß dieselben durch so einfache Prozeduren. wie es die Extraktion mit verdünnten Laugen und Alkalien oder das Aufkochen darstellt, wieder regeneriert werden können. Demnach bleibt nur die Annahme übrig, daß die miteinander reagierenden Substanzen sich, wie sie sind, aneinanderlagern und eine lockere Ver-

bindung miteinander eingehen, welche, wie wir gesehen haben, häufig schon durch Erwärmen wieder gesprengt wird. Wie man sich dabei diese Bindung chemisch vorstellen soll, ob man etwa eine lockere Salzbildung anzunehmen hat oder ob man dieselbe, wie dies besonders französische Autoren getan haben, mit dem Vorgange der Färbung von Geweben in Parallele zu stellen hat, muß vorderhand noch unentschieden bleiben, ist auch wohl eine Frage von zunächst mehr sekundärer Bedeutung.

Hingegen ist eine andere Frage von großem wissenschaftlichen Interesse und einer etwas eingehenderen Besprechung wert: die Frage nämlich, wie sich die quantitativen Verhältnisse bei der Giftneutralisation durch das Antitoxin gestalten.

Wir haben bereits im obigen einmal den Vergleich gebraucht, daß Toxin und Antitoxin sich in ähnlicher Weise neutralisieren, wie etwa eine Säure mit einem Alkali zu einem Salz zusammentritt. Implizite ist in diesem Vergleiche bereits die Voraussetzung gelegen, daß bei diesem Neutralisationsvorgange konstante Mengenverhältnisse obwalten und daß also zur Entgiftung der doppelten, dreifachen, zehnfachen Toxinmenge auch das doppelte, dreifache, zehnfache Antitoxinquantum erforderlich ist. Entspricht nun diese Annahme wirklich den beobachteten Tatsachen? — Wir wollen sehen. Von verschiedenen Seiten sind nun Befunde mitgeteilt worden, welche auf den ersten Blick mit dieser Auffassung unvereinbar scheinen. So hat BOMSTEIN gesehen, daß eine Mischung von Diphtherietoxin und Antitoxin in einer bestimmten Menge (die etwa 10 tödliche Toxindosen enthielt), für Meerschweinchen vollkommen unschädlich war; wurde jedoch die 2—5fach größere Toxindosis mit dem Antitoxin im selben Mengenverhältnis gemischt, so gingen die Tiere sämtlich zugrunde. Das Gesetz der Multipla schien somit für das Diphtherieantitoxin bei diesen Versuchen keine Gültigkeit zu haben, und in der Tat glaubte BOMSTEIN auf Grund dieser Ergebnisse eine direkte Reaktion zwischen Toxin und Antitoxin ausschließen zu können.

Dennoch war dieser Schluß ein voreiliger, und es gelingt, wie wir gleich sehen werden, ohne jede Mühe, die Ursachen dieser scheinbaren Abweichung von dem Gesetz der Multipla klarzulegen. Nehmen wir an, wir hätten genau jene Antitoxinmenge ermittelt, welche eben imstande ist, eine bestimmte Giftmenge zu neutralisieren, so daß keine Spur von freiem Toxin in dem Gemische zurückbleiben würde. Unter diesen Umständen wäre es natürlicherweise ganz unmöglich, daß eine beliebige Steigerung der Toxindosis jemals Krankheitserscheinungen auslösen könnte, vorausgesetzt, daß auch die Antitoxindosis gleichzeitig im selben Verhältnis erhöht wird. Ganz anders jedoch, wenn auch nur eine Spur von Toxin in dem Gemische freigeblieben ist. Denken wir uns, um die Begriffe zu fixieren, daß die eben ermittelte Antitoxinmenge nicht vollkommen zur Neutralisierung des Giftes ausgereicht hätte, sondern etwa $\frac{1}{100}$ einer tödlichen Dosis übriggelassen habe. Diese geringe Giftmenge ist natürlich nicht imstande, irgendwelche Erscheinungen hervorzurufen, und unser Gemisch würde daher trotzdem den Eindruck eines vollkommen neutralen machen, solange wir uns innerhalb gewisser quantitativer Grenzen halten. Erhöhen wir jedoch Toxin- und Antitoxinmenge auf das Hundertfache, so wird natürlich auch dieser unausgeglichene Giftrest mit 100 multipliziert und unser Gemisch. das

nun eine ganze tödliche Dose im freien Zustand enthält, muß nun notwendigerweise imstande sein, das Versuchstier zu töten.

Meerschw.	Toxin	Antitoxin in I.-E.	Resultat
A	0,2	0,1	Absolut keine Reaktion.
B	0,21	0,1	Kein Infiltrat. Gewichtsverlust. Vollständige Genesung.
C	0,22	0,1	Ganz geringes Infiltrat; am 3. Tag verschwunden. Genesung.
D	0,23	0,1	Kleines Infiltrat; am 9. Tag verschwunden.
E	0,24	0,1	Geringe Infiltration; Genesung.
F	0,25	0,1	Infiltration und Nekrose; Genesung.
A'	2,0	1,0	Keine Reaktion.
B'	2,1	1,0	Ganz geringes Infiltrat; am 5. Tag verschwunden.
C'	2,2	1,0	Geringes Infiltrat; am 6. Tag verschwunden.
D'	2,3	1,0	Großes Infiltrat; Tod am 10. Tag.
E'	2,4	1,0	Großes Infiltrat; Tod am 4. Tag.
F'	2,5	1,0	Großes Infiltrat; Tod in 67 Stunden.

Daß diese Auffassung der Dinge die richtige ist, haben u. a. Cobett und Kanthack in einer sehr exakten Versuchsreihe zeigen können, deren Resultate in der beistehenden kleinen Tabelle wiedergegeben sind. Die eine Serie der Versuchstiere (Meerschweinchen), welche in dieser Zusammenstellung mit A—F bezeichnet sind, erhielt je $\frac{1}{10}$ Immunitätseinheit Antitoxin, gemischt mit stufenweise aufsteigenden Toxinmengen, injiziert, wobei die letzteren sich nur wenig von der eben zur Neutralisation ausreichenden Dosis entfernten. Die zweite Serie dagegen, A'—F', bekam von beiden Substanzen genau die zehnfache Menge, wie die entsprechenden, denselben Buchstaben tragenden Tiere der ersten Serie. Dabei wurde mit größter Sorgfalt auf die minimalsten Krankheitserscheinungen, wie Abnahme des Körpergewichts, Entstehung kleinster Infiltrate und Hautnekrosen an der Injektionsstelle usw. geachtet und jedes derartige Vorkommnis in der letzten Kolonne der Tabelle notiert. Der Vergleich der beiden Versuchsreihen miteinander ist nun äußerst lehrreich. Sowohl Meerschweinchen A wie A' blieb, wie man sieht, vollkommen frei von jeder Erkrankung. Das Gemisch von 0,2 Toxin und $\frac{1}{10}$ Immunitätseinheit war somit vollkommen neutral und blieb auch bei Erhöhung der Dosis auf das Zehnfache ohne jede Wirkung. Tier B zeigte zwar noch kein Infiltrat, nahm aber beträchtlich an Körpergewicht ab, ein Zeichen, daß das Gift schon in dem Gemisch 0,21 Toxin + $\frac{1}{10}$ Immunitätseinheit nicht mehr vollkommen neutralisiert war; dementsprechend zeigte B' eine viel stärkere Giftwirkung und bekam ein geringes Infiltrat. Die folgenden beiden Tiere C und C' zeigen dasselbe Verhältnis, nur in etwas gesteigertem Maße. D—F endlich wiesen, entsprechend der stetigen Zunahme des unausgeglichenen Giftrestes, immer stärkere Infiltrationen auf; bei den Paralleltieren D'—F' dagegen, wo dieser Giftüberschuß zehnmal so groß war, trat der Tod, und zwar nach immer kürzerer Zeit ein; außerdem kamen bei diesen Tieren sehr ausgedehnte Infiltrationen zur Beobachtung.

Ich glaube, klarer kann die strenge Gültigkeit des Gesetzes der Multipla kaum demonstriert werden, als durch diese Versuche, welche die Ursache der scheinbaren Abweichungen von demselben aufs deutlichste erkennen lassen und zeigen, daß nur da, wo eine wirklich exakte Neutralisation des Toxins stattgefunden hat, auch bei Erhöhung der

Dosis jede Wirkung ausbleibt, während da, wo auch nur Spuren freien Giftes vorhanden sind, die Krankheitserscheinungen um so heftigere werden, je höher das angewendete Multiplum ist.

Außer dieser Fehlerquelle, die in der Schwierigkeit gelegen ist, die genaue Giftmenge zu bestimmen, welche eben durch eine gegebene Antitoxinmenge neutralisiert wird und welche leicht dadurch ausgeschaltet werden kann, daß man einerseits nicht zu hohe Multipla anwendet, andererseits sorgfältig auf die geringsten Anzeichen der Erkrankung achtet, besteht aber noch ein zweiter Punkt, dessen Nichtbeachtung bei diesen quantitativen Studien zu groben Irrtümern führen kann und wohl auch schon geführt hat.

Der tierische Organismus vermag nämlich zweifellos eine gewisse Giftmenge auch ohne Zuführung von Antitoxin zu überstehen. Diese Giftquantität liegt natürlicherweise etwas unterhalb der einfach tödlichen Dosis. Wollen wir daher die einfach tödliche Dosis für das Tier unschädlich machen, so brauchen wir durchaus nicht die gesamte darin enthaltene Giftmenge zu neutralisieren, sondern es genügt nur die Differenz zwischen der eben tödlichen und der eben unschädlichen Giftdosis mit Antitoxin abzusättigen. Ist etwa a die einfach letale Dosis, b die eben noch vom Tiere bewältigte Giftmenge, so wird also das Tier am Leben bleiben, wenn wir (a—b) durch Antitoxin neutralisieren. Gehen wir nun zur 10fach letalen Dosis 10a über, so brauchen wir jetzt natürlich nicht 10 mal mehr Antitoxin, also nicht 10(a—b) oder (10a—10b), sondern ein höheres Multiplum, da ja (a—b) nicht die ganze, sondern nur einen Bruchteil der Dosis letalis repräsentiert und die zu neutralisierende Giftmenge nunmehr 10a—b beträgt. Die zur Neutralisation von einer und von zehn tödlichen Dosen erforderlichen Antitoxinmengen verhalten sich daher nicht zu einander wie 1:10, sondern wie $\frac{a-b}{10a-b}$. Verträgt also z. B. das Versuchstier ohne Schaden eine halbe tödliche Dose, d. h. ist $b=\frac{a}{2}$, so wird das obige Verhältnis $\frac{\frac{a}{2}}{10a-\frac{a}{2}}=\frac{1}{19}$ statt $\frac{1}{10}$. Obwohl also strenge Proportionalität zwischen Giftmenge und Antitoxinmenge besteht, gelangt man zu offenbar unrichtigen Resultaten, wenn man bei der Anstellung der Versuche von der einfach tödlichen Dosis ausgeht. Es scheint, daß Bomstein auch diese Verhältnisse nicht überall genügend berücksichtigt hat. Cobbett und Canthack hingegen haben in klarer Erkenntnis dieser Fehlerquelle nicht die einfache, sondern die zehnfach tödliche Dosis, die durch $\frac{1}{10}$ J.-E. neutralisiert wird, als Ausgangspunkt gewählt. Das Verhältnis der Antitoxinmengen, die diese und ihr zehnfaches Multiplum zu entgiften vermögen, wird dann $\frac{10a-b}{100a-b}$ oder für den willkürlich gewählten Spezialfall $b=\frac{a}{2}$: $\frac{10a-\frac{a}{2}}{100a-\frac{a}{2}}=\frac{19}{199}$, weicht somit nur sehr wenig von dem wirklich bestehenden Verhältnis $\frac{1}{10}$ ab.

Überall da also, wo den quantitativen Verhältnissen genau Rechnung getragen wurde, hat sich auch die strenge Gültigkeit des Gesetzes der Multipla erweisen lassen, so daß wohl heute niemand mehr an demselben zweifeln dürfte. Ja, dieses Gesetz bildet geradezu die Grundlage der von BEHRING und EHRLICH bis ins feinste Detail ausgebildeten Methode der Wertbestimmung des Diphtherieheilserums, die mit einem Fehler von $^1/_2$ % bis höchstens 1 % arbeitet und somit manchen rein chemischen maß- oder gewichtsanalytischen Bestimmungsmethoden an Genauigkeit nichts nachgibt.

Wir werden dieses Prüfungsverfahren des Diphtherieserums in einer der nächsten Vorlesungen noch genauer kennen zu lernen haben; für heute wollen wir uns nur noch mit der Frage beschäftigen, welche quantitativen Gesetze denn die Vereinigung der anderen Antikörper, wie Agglutinine, Präzipitine usw. mit ihren jeweiligen Muttersubstanzen beherrschen.

Wenn nun auch die Untersuchungen über diesen Punkt begreiflicherweise bei weitem nicht in gleicher Zahl und mit gleicher Sorgfalt angestellt worden sind wie bei den praktisch so wichtigen Toxinen, so kann doch andererseits kein Zweifel bestehen, daß das Gesetz der Multipla auch hier strenge Gültigkeit besitzt und daß also, wenn zur Agglutination einer bestimmten Bakterienmenge beispielsweise a ccm eines gegebenen Immunserums erforderlich sind, für die doppelte Bakterienmenge 2a, für die zehnfache ceteris paribus 10a ccm verbraucht werden.

Trotzdem sind jedoch die Bindungsverhältnisse gerade bei den Agglutininen und Präzipitinen durch solche interessante Besonderheiten ausgezeichnet, daß wir nicht umhin können, auch hierauf etwas näher einzugehen.

Wir haben bereits kurz angedeutet, daß sich diese Arten von Antikörpern viel mehr zum Studium gewisser quantitativen Beziehungen eignen, als beispielsweise die Antitoxine. Der Grund hiervon ist leicht einzusehen. Denn sowohl bei den Agglutininen als bei den Präzipitinen ist es ohne weiteres möglich, das Reaktionsprodukt, die mit Agglutinin beladenen Bakterien oder die mit dem Präzipitin in Verbindung getretenen gefällten Substanzen von der Suspensionsflüssigkeit zu trennen und diese letztere daraufhin zu untersuchen, wieviel wirksamer Substanz hierbei unverbraucht in Lösung geblieben ist. Bei den Antitoxinen hingegen, wo das Reaktionsprodukt, die ungiftige Verbindung von Toxin und Antitoxin, häufig ebenso löslich ist wie die beiden Komponenten, ist natürlich eine solche Trennung nicht durchzuführen, und es gelang daher auch nicht, darüber Aufschluß zu gewinnen, ob sich das Toxin nur in einem einzigen oder in verschiedenen Mengenverhältnissen mit dem Antitoxin zu vereinigen vermag, eine Frage, über welche wir hingegen bei den Agglutininen und Präzipitinen recht gut orientiert sind.

Bezeichnet man mit EISENBERG und VOLK, den Autoren, welche sich besonders um die Klarlegung dieser Verhältnisse verdient gemacht haben, jene Quantität Immunserum als Agglutinineinheit, welche eben imstande ist, eine bestimmte, in 1 ccm Flüssigkeit aufgeschwemmte Bakterienmenge zu agglutinieren, so ist also die Frage die, ob die Bindungsfähigkeit dieser letzteren nur eine oder aber eine größere Anzahl von Agglutinineinheiten beträgt. Die beistehende kleine Tabelle gibt Antwort hierauf. Dieselbe ist einer Arbeit der genannten beiden Forscher entnommen und enthält in ihrem ersten Stabe jene in Agglutinineinheiten ausgedrückten Serummengen, die mit 1 ccm der erwähnten Bakterienaufschwemmung — es handelt sich um Bact. typhi

abdomin. — in Berührung gebracht wurden; der zweite Stab gibt an, wie viele Agglutinineinheiten von den Bakterien gebunden wurden, der dritte enthält die entsprechenden Absorptionskoeffizienten, d. h. die Verhältniszahlen der absorbierten zu den hinzugefügten Agglutininmengen.

Absorptionsverhältnisse d. Zoroaster-Ser. III. Aggl. Wert: 45 000 Ag.-E.

Agglutinationseinheiten zugesetzt	Agglutinationseinheiten absorbiert	Absorptionskoeffizienten
2	2	20/20
22	22	20/20
45	45	20/20
75	75	20/20
90	89	ca. 20/20
225	210	19/20
450	400	18/20
2 250	1 650	15/20
11 250	6 750	12/20
22 500	12 500	11/20
45 000	22 500	10/20

Wie man sieht, ist die Agglutininmenge, die von 1 ccm der genannten Bakterienaufschwemmung absorbiert werden kann, eine ganz kolossale und beträgt bestenfalls bis 22 500 Agglutinineinheiten; vermutlich ist jedoch auch hiermit noch nicht das mögliche Maximum erreicht. Bei den Präzipitinen und den hämolytischen Ambozeptoren liegen die Verhältnisse ganz ähnlich, nur daß hier das absorbierte Multiplum der einfach präzipitierenden Dosis niemals so hohe Werte erreicht, als bei den Agglutininen. So fand P. Th. Müller, daß das Kasein nur etwa 8—10mal so viel Präzipitin zu binden vermag, als zu seiner Fällung eben erforderlich ist. Es sei übrigens hier schon bemerkt, daß diese hohe Absorptionsfähigkeit der Bakterien für Agglutinin durchaus keine konstante Eigenschaft darstellt, sondern für die verschiedenen Bakterienstämme derselben Art recht verschiedene Werte besitzt und auch direkt, auf experimentellem Wege, beeinflußt werden kann. Wir werden auf diese theoretisch nicht unwichtigen Verhältnisse noch zurückzukommen haben.

Unterziehen wir nun auch die letzte Kolonne der Eisenberg-Volkschen Tabelle einer näheren Betrachtung, so finden wir in derselben eine weitere interessante Tatsache sich aussprechend: die Tatsache nämlich, daß die Absorption nur bis zu einem gewissen, maximalen Agglutininzusatz eine vollständige ist, daß dieselbe aber von dieser Grenze ab, trotz zunehmenden absoluten Wertes, immer unvollständiger wird und immer größere Agglutininmengen in der überstehenden Flüssigkeit zurückläßt. An dem Absorptionskoeffizienten äußert sich diese Tatsache in der Weise, daß derselbe nur unterhalb der erwähnten Grenze den maximalen möglichen Wert 1 besitzt, oberhalb derselben jedoch mit steigendem Agglutininzusatz immer mehr abnimmt und schließlich nur noch die Hälfte des ursprünglichen Wertes beträgt.

Wie ist nun diese Tatsache, die auch für die Präzipitine zu Recht besteht, zu erklären? Wie ist es zu deuten, daß ein und dieselbe Bakterienmenge, welche, wie wir bereits wissen, mindestens 22 500 Agglutinineinheiten zu binden vermag, von 2250 dargebotenen Einheiten trotzdem nur 1650, von 22 500 nur 12 500 absorbiert und nicht die gesamte zur Verfügung stehende Agglutininmenge verankert?

Übersetzen wir diese Tatsachen in die Sprache der Chemie, so besagen dieselben nichts anderes, als daß zwei verschiedene Substanzen, die sich miteinander zu verbinden vermögen, das Agglutinin und die agglutinierbare Substanz der Bakterienleiber, sich unter Umständen nicht vollkommen und restlos miteinander vereinigen, sondern daß ein gewisser Teil derselben unverbunden nebeneinander bestehen bleibt. In dieser Form ausgesprochen, verlieren aber die genannten Beobachtungen alles Auffallende und Besondere, wenn wir uns daran erinnern, daß ja ähnliche Erscheinungen in der reinen Chemie unzählige Male beobachtet werden und durch das Guldberg-Waagesche Gesetz der Massenwirkung ihre theoretische Erklärung finden. Dieses Gesetz, welches, wie sein Name verrät, die Abhängigkeit des Verlaufes chemischer Reaktionen von den Mengenverhältnissen der in Aktion tretenden Komponenten zum Ausdruck bringt, sagt nun folgendes hierüber aus: Treten n Moleküle des Stoffes a mit m Molekülen des Stoffel b zu o Molekülen der Verbindung c zusammen, und seien c_a, c_b und c_c die jeweiligen Konzentrationen dieser drei Substanzen, so gilt für den endlichen Gleichgewichtszustand, also für den Zeitpunkt, wo das ganze chemische System zur Ruhe gekommen ist, die Gleichung

$$\frac{(c_a)^n \cdot (c_b)^m}{(c_c)^o} = k,$$

wobei k eine nur von der Natur der reagierenden Stoffe und von der Temperatur abhängige Konstante bedeutet. Tritt nur je ein Molekül der drei Substanzen in Aktion. lautet also die chemische Reaktionsgleichung einfach $a + b = c$, so vereinfacht sich auch der obige Ausdruck des Massenwirkungsgesetzes noch ganz bedeutend und wird $\frac{c_a \cdot c_b}{c_c} = k$. In Worten ausgedrückt: nach Eintritt des Gleichgewichtszustandes steht das Produkt der noch vorhandenen Mengen beider an der Reaktion beteiligten Komponenten a und b zu den entstandenen Mengen der Verbindung c in einem bestimmten, festen Verhältnis, das nur bei Änderung der Temperatur eine Verschiebung erfährt. Von dem Werte, den die Konstante k besitzt, hängt nun, wie wir gleich sehen werden, die Vollständigkeit resp. Unvollständigkeit ab, mit welcher die Reaktion $a + b = c$ verläuft.

Hat k irgend einen beliebigen, aber endlichen Wert, so müssen natürlich auch, damit die obige Gleichung erfüllt sein kann, c_a, c_b und c_c endliche, von Null verschiedene Größen sein; dann werden aber endliche Mengen der drei Substanzen a, b und c gleichzeitig nebeneinander existieren und miteinander im Gleichgewicht stehen — mit anderen Worten, die Reaktion $a + b = c$ verläuft dann nicht bis zur möglichst vollständigen Vereinigung von a und b, sondern macht schon früher Halt.

Ist k unendlich klein oder gleich Null, dann muß natürlich auch der Quotient $\frac{c_a \cdot c_b}{c_c}$ gleich Null werden; da nun C_c der Natur der Sache nach nur endliche und niemals unendlich große Werte annehmen kann, so ist dies nur möglich, wenn entweder c_a oder c_b oder aber beide Konzentrationen gleichzeitig gleich Null sind; das heißt aber nichts anders, als daß unsere Reaktion so weit verläuft, bis der eine oder andere Stoff vollkommen aufgebraucht und verschwunden ist: mit anderen Worten die Reaktion verläuft vollständig. Ist endlich drittens k unendlich groß, dann muß c_c unendlich klein $= 0$ werden. Dann

tritt also eine Verbindung der beiden Stoffe a und b miteinander überhaupt nicht ein, sondern dieselben bleiben unverändert nebeneinander bestehen.

Bemerkt sei hierzu nur noch, daß sich die beiden äußersten Grenzfälle $k = 0$ und $k = \infty$, wie das ja stets in der Natur der Fall ist, niemals in voller Strenge realisiert finden, sondern daß es sich nur darum handeln kann, daß k bald außerordentlich groß, bald sehr klein ist; dementsprechend gibt es im strengsten Sinne des Wortes überhaupt keine vollständig verlaufenden Reaktionen, und auch für die so energisch erfolgende Vereinigung von Wasserstoff und Sauerstoff muß man annehmen, daß hierbei Spuren beider Elemente im freien Zustande übrig bleiben, wenn dieselben auch mit unseren Methoden nicht mehr nachweisbar sind. Vollständig und unvollständig verlaufende Reaktionen bilden daher keine prinzipiellen Gegensätze, sondern sind nur aus praktischen Gründen einander gegenübergestellt worden und sind durch eine schier unermeßliche Zahl von Zwischenstufen miteinander verbunden, welche durch die vielen, zwischen Null und Unendlich variierenden Werte der Gleichgewichtskonstanten k bestimmt werden.

Machen wir nun die Nutzanwendung auf die quantitativen Bindungsverhältnisse bei der Agglutination, so braucht es nach dem eben Gesagten nur der Annahme, daß die Gleichgewichtskonstante k bei der Reaktion zwischen Bakteriensubstanz und dem Agglutinin einen gewissen endlichen, von Null verschiedenen Wert besitzt, um die beobachteten Tatsachen der unvollständigen Absorption aufs einfachste zu erklären.

Allerdings muß sofort hervorgehoben werden, daß hiermit nur eine der möglichen Erklärungen für dieselbe gegeben ist und daß noch eine andere Deutung existiert, welche vielleicht noch größere Wahrscheinlichkeit für sich in Anspruch nehmen kann. Die zweite Erklärungsmöglichkeit nun fußt auf den folgenden Tatsachen und Überlegungen.

Wir haben bis jetzt immer stillschweigend vorausgesetzt, daß es sich bei der Agglutination resp. bei der Eiweißpräzipitation um die Einwirkung zweier einheitlicher Substanzen aufeinander handle, und diese Annahme war es auch, welche die Heranziehung des Guldberg-Waageschen Massenwirkungsgesetzes und die Anwendung der oben mitgeteilten mathematischen Formel ermöglichte. Wir haben demgemäß stets von „dem“ Agglutinin und von „der“ agglutinierbaren Substanz gesprochen. Dennoch ist diese — zunächst nur zum Zwecke der einfacheren Darstellung gemachte — Voraussetzung sicher unzutreffend.

Schon durch die Arbeiten von Ehrlich und seinen Schülern war der experimentelle Nachweis erbracht worden, daß die durch Einspritzung des Blutes fremder Tierspezies erhaltenen hämolytischen Immunkörper nicht einheitlicher Natur sind, sondern sich aus einer Reihe von Partialambozeptoren zusammensetzen; ebenso entsteht gleichzeitig auch eine Vielheit von Partialhämagglutininen, die sich durch bestimmte, hier nicht näher zu besprechende Absorptionsverfahren voneinander trennen lassen. Es war also per analogiam mit Sicherheit zu erwarten, daß auch die Bakterienagglutinine keine einheitlichen Substanzen sein würden, sondern daß in den Immunseris eine Reihe verschiedener Teilagglutinine enthalten sein dürfte, und dieselbe Komplexität war mit größter Wahrscheinlichkeit auch für die agglutinierbaren Substanzen der Bakterienleiber anzunehmen. In der Tat ist es nun Joos gelungen, die Richtigkeit dieser Annahme für den Typhusbazillus nachzuweisen. Nach seinen Versuchen enthält derselbe mindestens zwei

verschiedene agglutinierbare Substanzen, welche sich durch ihre Empfindlichkeit gegenüber der Wärme voneinander unterscheiden. Die eine Substanz, das α-Agglutinogen, wie Joos sie nennt, wird bei 60—62° rasch zerstört; die andere, das β-Agglutinogen, ist hingegen viel resistenter und verträgt diese Temperaturen selbst durch mehrere Stunden hindurch ohne jeden Schaden. Diesen beiden Agglutinogene entsprechen auch zwei verschiedene, voneinander trennbare Agglutinine im Typhusimmunserum. Für die Präzipitine und die präzipitablen Eiweißkörper hat in jüngster Zeit von Dungern denselben Nachweis erbracht und gezeigt, daß auch hierbei eine Vielheit von reagierenden Stoffen mit entsprechend verschiedenen Affinitäten ins Spiel kommen.

Damit gewinnt aber das Phänomen der unvollständigen Absorption des Agglutinins durch die Bakterien ein ganz anderes Ansehen und wird, wie wir gleich zeigen wollen, auch unter der Annahme vollkommen leicht verständlich, daß die verschiedenen Teilagglutinine des Serums sich mit den ihnen entsprechenden Agglutinogenen vollständig und — wenigstens für unsere Methoden — restlos vereinigen.

Es seien nämlich in den Bakterienleibern zwei voneinander verschiedene. agglutinierbare Substanzen A und B, und zwar, wie wir der Einfachheit halber annehmen wollen, in gleicher Menge vorhanden. Diesen mögen die Agglutinine a und b in dem betreffenden, zum Versuche dienenden Immunserum entsprechen. Nun haben die mannigfaltigsten Erfahrungen gelehrt, daß die Fähigkeit der verschiedenen Substanzen, Antikörper zu produzieren, eine sehr verschiedene ist und daß hierbei sehr bedeutende quantitative Unterschiede zu gewärtigen sind, so daß wir also mit Recht annehmen dürfen, daß die Agglutinine a und b sich in unserem Serum in anderen Mengenverhältnissen vorfinden werden als die Agglutinogene in den Typhusbazillen. Wir wollen, um die Unterschiede recht kraß zu machen, annehmen, daß von b zehnmal so viel in dem Typhusserum enthalten sei als von a. Dann ergeben sich aber die folgenden Neutralisationsverhältnisse. Enthält die zum Versuch verwendete Bakterienmenge etwa je 100 Moleküle der Agglutinogene A und B und setze ich zunächst 100 b in Form des Immunserums hinzu, so werden sich diese 100 Agglutininmoleküle mit den 100 B vereinigen und somit alle Agglutinogene B abgesättigt erscheinen. Nicht so die Agglutinogene A; denn unser Serum enthält auf 100 b nach unserer Voraussetzung nur 10 a, und es müssen somit $100 - 10 = 90$ Moleküle A unbesetzt bleiben und imstande sein, weiteres Agglutinin a aufzunehmen. Füge ich daher zu obiger Mischung weiter Immunserum hinzu. so wird folgendes eintreten: Von den zugesetzten Agglutininmolekülen a werden noch 90 gebunden werden können, von den gleichzeitig mit eingeführten Molekülen b jedoch kein einziges mehr, da alle Agglutinogene B bereits besetzt sind; habe ich also etwa 5 a mit dem Serum hinzugebracht, so werden diese vollkommen absorbiert, die dazugehörigen 50 b jedoch freigelassen, und wir haben somit das scheinbar paradoxe Phänomen, daß eine bestimmte Bakterienmenge. die im ganzen 200 Moleküle Agglutinin (nämlich $100\,a + 100\,b$) zu binden vermag. trotz dem von ihr dargebotenen 165 (d. i. $15\,a + 150\,b$) nur 115 (d. i. $15\,a + 100\,b$) Agglutininmoleküle absorbiert und 50 (b) im ungebundenen Zustand zurückläßt. Das ist aber das von Eisenberg und Volk beobachtete Phänomen, das, wie wir sehen, durch die Vielheit der reagierenden Substanzen seine einfachste Erklärung findet.

So, wie wir bis jetzt die beiden möglichen Deutungen für die Erscheinung der unvollkommenen Absorption vorgebracht haben, können dieselben beide ungefähr den gleichen Grad von Wahrscheinlichkeit für sich in Anspruch nehmen, und es läge somit kein Grund vor, sich der einen oder anderen Auffassung zuzuwenden, wenn nicht gewisse Tatsachen bekannt geworden wären, die denn doch zugunsten der an zweiter Stelle dargelegten Erklärung zu sprechen scheinen.

Eisenberg hat in seinen Beiträgen zur Kenntnis der spezifischen Präzipitationsvorgänge mitgeteilt, daß sich in den von ihm untersuchten Fällen stets neben dem Reaktionsprodukt, dem Präzipitum, Überschüsse beider reagierender Substanzen in Lösung vorfinden, welche sich durch neuerlichen Zusatz der einen oder anderen Komponente nachweisen lassen; es ist das ein vollkommenes Analogon der bei der Agglutination gefundenen Bindungsgesetze, und Eisenberg steht demnach auch nicht an, zu ihrer Erklärung das Massenwirkungsgesetz heranzuziehen.

Nun hat sich aber merkwürdigerweise herausgestellt, daß andere Arten von Präzipitinen sich in dieser Hinsicht ganz abweichend verhalten. P. Th. Müller hat die Bindungsverhältnisse des Laktoserums näher untersucht und hat gefunden, daß hier eine Zone, innerhalb welcher Kasein und Präzipitin nebeneinander in Lösung wären, entschieden nicht existiert. Zu dem gleichen Resultate kam v. Dungern, der mit Präzipitinen arbeitete, die gegen das Blutplasma gewisser Kephalopoden und kurzschwänziger Krebse gerichtet waren. In Lösung bleibende Überschüsse beider reagierender Körper nebeneinander waren in keinem der von ihm untersuchten Fälle zu konstatieren, und beide Substanzen mußten sich also vollkommen quantitativ miteinander vereinigt haben, um in Form des Präzipitates aus ihrer Lösung auszufallen.

Nur in den Seris von Kaninchen, welche eine große Menge von fremdem Blutplasma auf einmal injiziert erhalten hatten, konnte v. Dungern das Eisenbergsche Phänomen beobachten, indem dieselben neben dem neugebildeten Präzipitin eine Zeitlang noch einen Teil der eingeführten präzipitablen Substanz enthielten; diese Sera gaben dann sowohl mit der betreffenden fremdartigen Eiweißlösung als mit dem entsprechenden Präzipitinserum einen Niederschlag. Gerade für diese Fälle konnte nun aber v. Dungern den Nachweis führen, daß es sich hierbei um eine Mehrheit von Präzipitinen handelte und daß *diese Sera gar nicht zwei miteinander reaktionsfähige Substanzen enthielten.* Seien nämlich Pa und Pb die beiden Partialpräzipitine, a und b die beiden in dem fremden Blutplasma vorhandenen präzipitablen Substanzen, so konnte v. Dungern mit Hilfe von Absorptionsversuchen dartun, daß stets nur Pa und b oder Pb und a gleichzeitig anwesend waren, niemals aber die einander zugehörigen Pa und a oder Pb und b.

Damit ist aber, wenigstens für eine Anzahl von Präzipitinen, der Nachweis erbracht, daß deren Reaktion mit den entsprechenden Eiweißkörpern *vollkommen und quantitativ verläuft*, und es wird wohl mit Recht angenommen werden dürfen, daß auch die scheinbar unvollständige Bindung, die Eisenberg und Volk beobachtet haben, keine Ausnahme von dieser Regel bildet, sondern in der eben dargelegten Weise durch eine Vielheit der reagierenden Substanzen seine Erklärung findet.

Fassen wir zum Schlusse dieses Kapitels unsere Kenntnisse über die Natur und die quantitativen Verhältnisse der zwischen den Antikörpern und ihren Muttersubstanzen ablaufenden Reaktionen nochmals kurz zusammen, so können wir dieselben etwa in folgender Weise

charakterisieren: die Antikörper wirken direkt auf ihre Muttersubstanzen ein, indem sie sich mit denselben zu Verbindungen vereinigen, welchen alle Eigenschaften chemischer Verbindungen zukommen. Durch relativ wenig energische Eingriffe gelingt es, diese Verbindungen zu spalten und die beiden Komponenten in wirksamer, unveränderter Form wiederzugewinnen. Für die quantitativen Verhältnisse dieser Reaktionen ist das Gesetz der Multipla insofern bestimmend, als die zur Erzeugung desselben chemischen oder biologischen Effektes — Neutralisation von Toxinen, Agglutination von Bakterien, Präzipitation von Eiweißkörpern — erforderlichen Antikörpermengen stets den zu beinflussenden Quantitäten der Muttersubstanzen proportional sind. Ein und dieselbe Menge bindender Substanz vermag sich aber mit verschiedenen, oft innerhalb sehr weiter Grenzen variierenden Quantitäten der Antikörper zu verbinden. Es scheint, daß sich die Vereinigung der miteinander reagierenden Substanzen, wenigstens in vielen Fällen, quantitativ und bis auf unmeßbare Spuren vollständig vollzieht*). Die Schnelligkeit dieser Vereinigung ist dabei von der Konzentratien der aufeinander einwirkenden Stoffe und von der Temperatur abhängig und nimmt, wie bei den meisten chemischen Reaktionen, mit diesen Größen zu. Bemerkenswert ist übrigens noch, daß es Arrhenius und Madsen in jüngster Zeit gelungen ist, die Wärmeentwicklung, welche bei der Verbindung zwischen Toxin und Antitoxin stattfindet, direkt zu bestimmen. Es fand sich, daß durch die Verbindung einer g-Molekel von Tetanolysin, dem blutkörperchenauflösenden Bestandteil des Tetanusgiftes, mit einer g-Molekel von Antitetanolysin 6600 Kal. in Freiheit gesetzt werden, eine Wärmeentwicklung, die vom chemischen Standpunkt aus als nicht unbeträchtlich angesehen werden muß, da sie nur ungefähr die Hälfte derjenigen Wärmemenge beträgt, welche bei der Neutralisation einer starken Säure durch eine starke Base freigemacht wird.

Literatur.

Ehrlich, Deutsche med. Wochenschr., 1891.
Kossel, Berl. klin. Wochenschr., 1898.
Myers, Trans. of the Path. Soc. of London, Vol. LI, 1900.
Stephens and Myers, Journ. of Anat., Vol. XXIII, 1898.
Calmete, Le venin des serpents, Paris 1896.
Wassermann, Zeitschr. f. Hyg., Bd. XXII, 1896.
Martin and Cherry, Proceed. of the Royal Soc., Vol. LXIII, 1898.
Ehrlich u. Morgenroth, Berl. klin. Wochenschr., 1899 u. 1900.
Hahn u. Trommsdorf, Münch. med. Wochenschr., 1900.
P. Th. Müller, Arch. f. Hygiene, Bd. XLIV, 1902; Münch. med. Wochenschr., 1902.
Bomstein, Zentralbl. f. Bakt., Bd. XXIV, 1898.
Cobett u. Kanthack, Zentralbl. f. Bakt., Bd. XXIV, 1898.
Eisenberg u. Volk, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. XL, 1902.
P. Th. Müller, Zentralbl. f. Bakt., Bd. XXXIV, 1903.
Joos, Zentralbl. f. Bakt., Bd. XXXIII, 1903.
v. Dungern, Zentralbl. f. Bakt., Bd. XXXIV, 1903.
Eisenberg, Zentralbl. f. Bakt., Bd. XXXI, 1902.
Arrhenius u. Madsen, Zeitschr. f. physik. Chemie, Bd. XLIV, 1903.

*) Auf diese Frage werden wir bei Besprechung der Ehrlichschen Toxinanalyse noch zurückzukommen haben.

XIII. Lysine und Antilysine.

Art der Ambozeptorenwirkung. Ehrlichs Schema; Bordets Substance sensibilisatrice. Komplementablenkung. Wirkungsweise der Antilysine. Komplementoide. Die Antikörper der normalen Sera. Ihr Verhalten zu den Immunkörpern.

Nachdem wir nun einige der wichtigsten allgemeinen Eigenschaften der Antikörper kennen gelernt und Ort und zeitlichen Verlauf ihrer Entstehung im Organismus studiert haben, müssen wir uns jetzt der näheren Betrachtung zweier besonderer Arten dieser merkwürdigen aktiven Substanzen zuwenden, welche von ganz hervorragender Bedeutung für die Immunitätslehre geworden sind: der Betrachtung der Immunhämolysine und -bakteriolysine.

Wir haben bereits bei Besprechung der analogen Wirkungen normaler Blutsera darauf hingewiesen, daß die dort beobachtete Beteiligung zweier durch ihre Resistenz gegen höhere Wärmegrade voneinander verschiedener Komponenten auch für die immunisatorisch erzeugten Lysine ihre Gültigkeit besitzt, und in der Tat ist der komplexe Bau dieser wirksamen Substanzen ja gerade zuerst an den Immunseris erkannt worden, während der gleiche Nachweis für die Normalsera wegen seiner weit größeren technischen Schwierigkeit erst viel später gelungen ist.

Daß das Pfeiffersche Phänomen der Bakterienauflösung durch Immunserum in der ersten Zeit nur im Tierkörper, in der Bauchhöhle des Meerschweinchens, zu beobachten war, haben wir bereits erwähnt und auch der irrtümlichen Deutung gedacht, welche Pfeiffer damals dieser Tatsache gegeben hatte. Metschnikoff hat jedoch den körnigen Bakterienzerfall mit Sicherheit auch im Reagenzglas hervorrufen gelehrt, indem er dem Immunserum etwas frisches Peritonealexsudat beimengte, und sein Schüler Bordet konnte darauf zeigen, daß auch vollkommen frisches Immunserum imstande ist, die Choleravibrionen zu zerstören, daß jedoch diese Fähigkeit bei längerem Aufbewahren des Serums, besonders bei höherer Temperatur, bald erlischt, um durch Zusatz frischen normalen Serums wiederhergestellt zu werden. Auch für die hämolytischen Wirkungen der Immunsera hat Bordet, welchem das Verdienst zukommt, die ersten grundlegenden Versuche auf diesem Gebiete angestellt zu haben, die Synergie zweier verschiedener Komponenten, einer thermostabilen und einer thermolabilen, nachweisen können, und alle Forscher, die sich seither mit den spezifischen Hämolysinen beschäftigt haben, sind zu demselben Ergebnis gelangt, das daher als vollkommen sichergestellt gelten kann.

Während also die normalen und die durch Immunisierung erzeugten Lysine in ihrem Aufbau dem gleichen Plane zu folgen scheinen

und aus einem hitzebeständigen Körper, den wir früher als Ambozeptor bezeichnet haben, und aus einem leicht zerstörbaren Komplement bestehen, zeigen sich in der Intensität ihrer Wirkung sehr beträchtliche Unterschiede. Die Immunsera sind nämlich ganz unvergleichlich viel wirksamer als die Sera normaler Tiere derselben Spezies und vermögen daher oft noch in vielhundertfacher Verdünnung Blutkörperchen oder Bakterien aufzulösen, wo die Normalsera absolut keinen Effekt mehr erkennen lassen.

Wir müssen uns daher sofort die Frage vorlegen, welche der beiden wirksamen Komponenten denn durch den Vorgang der Immunisierung eine so hochgradige Vermehrung erfahren hat, und ob etwa beide Bestandteile der Lysine an dieser immunisatorischen Anreicherung partizipieren.

Bordet und v. Dungern haben über diesen Punkt sehr eingehende und genaue quantitative Untersuchungen angestellt. Als deren Ergebnis hat sich nun die wichtige Tatsache herausgestellt, daß der Komplementgehalt der Immunsera absolut nicht größer ist als der normaler Sera und daß daher der bedeutende Unterschied in der Wirksamkeit beider tierischer Flüssigkeiten nur auf deren verschiedenen Gehalt an Ambozeptoren bezogen werden kann. In der Tat war stets die thermostabile Komponente der Hämolysine oder Bakteriolysine in den Immunseris ganz außerordentlich reichlich vorhanden, so daß oft noch 0,001 ccm des inaktivierten Serums zur Lösung von 1 Tropfen Blut vollkommen ausreichte, und es kann daher nicht zweifelhaft sein, daß gerade dieser Serumbestandteil als der neugebildete angesehen werden muß, der unter dem Einfluß der Immunisierung entsteht und dem Serum erst den Charakter eines spezifischen Immunserums aufprägt. Aus diesem Grunde hat man daher diese thermostabile Komponente früher auch häufig als Immunkörper bezeichnet, ein Ausdruck, der übrigens heute fast ganz hinter dem synonymen, aber bezeichnenderen Terminus Ambozeptor, auf dessen Bedeutung wir noch zurückzukommen haben werden, in den Hintergrund getreten ist.

Noch ein zweites, besonders von französischen Forschern benutztes Synonymon müssen wir hier kurz erwähnen, da in demselben, wie in dem Namen Ambozeptor, theoretische Anschauungen über die Natur der spezifischen Cytolyse zum Ausdruck gelangen. Hält man sich nämlich vor Augen, daß z. B. rote Blutkörperchen in dem normalen arteigenen Blutserum absolut keinen Schaden erleiden, dagegen nach Zusatz einer Spur geeigneten hämolytischen Immunserums der Auflösung verfallen, so hat es ganz den Anschein, als ob die Blutkörperchen erst durch den an und für sich unwirksamen Ambozeptor für die Einwirkung des Komplements empfänglich gemacht, sensibilisiert worden seien, und man hat, aus dieser Anschauung heraus, das in dem Immunserum enthaltene Agens, dem diese Wirkung zugeschrieben werden muß, als Substance sensibilisatrice bezeichnet. Ganz ähnlichen Ideen folgend hat Gruber dieser thermostabilen Substanz den Namen Präparator gegeben.

In welcher Weise wirkt nun der Ambozeptor — wir wollen bei diesem schon öfter gebrauchten Ausdrucke bleiben — auf die roten Blutkörperchen bezw. auf die Bakterien ein? und welche Rolle ist bei dem sich hieran anschließenden Auflösungsvorgange dem Komplement zuzumessen? Wir sind dieser Frage, die sich manchem von Ihnen viel-

leicht schon bei unserer Besprechung der normalen hämolytischen und baktericiden Serumwirkungen aufgedrängt hat, bis jetzt geflissentlich ausgewichen, da ihre Beantwortung die Kenntnis einiger Eigenschaften der Antikörper voraussetzt und da das Studium derartiger schwieriger Probleme zweifellos bei den hochwirksamen Immunseris viel mehr Aussicht auf Erfolg bieten muß, als bei dem relativ nur wenig aktiven Serum normaler Tiere.

Um nun in dieser Richtung zu Anhaltspunkten zu gelangen, müssen wir uns zunächst daran erinnern, daß die Ambozeptoren — und zwar gilt dies sowohl für die normalen wie für die diejenigen der Immunsera — durch eine besondere Affinität zu jenen zelligen Elementen ausgezeichnet sind, auf welche sie einzuwirken vermögen, und daß es z. B. leicht gelingt, durch Zusatz roter Blutkörperchen zu dem betreffenden inaktiven Immunserum, dessen gesamten Gehalt an sensibilisierenden Substanzen an die Erythrocyten zu binden und mit diesen aus dem Serum zu entfernen. Nimmt man mit EHRLICH an, daß es sich bei dieser Bindung und Absorption um einen chemischen Prozeß handelt, der etwa mit der Neutralisation einer Säure durch eine Base oder mit der Addition einer Säure an ein Amin zu vergleichen wäre, so ergibt sich als notwendige Folgerung, daß das Molekül des Ambozeptors eine oder mehrere Atomgruppen besitzen muß, welche die Verbindung mit dem roten Blutkörperchen vermittelt. EHRLICH nennt diese einstweilen noch nicht bestimmter anzugebenden und chemisch zu definierenden Bestandteile des Ambozeptors dessen haptophore Gruppen. Ebenso muß an dem roten Blutkörperchen die Existenz derartiger, für die Verbindung mit dem Ambozeptor bestimmter haptophorer Gruppen vorausgesetzt werden, welche EHRLICH als Rezeptoren bezeichnet.

Bringt man nun weiterhin Erythrocyten in das normale aktive Blutserum der gleichen Tierart oder auch in dasjenige anderer Tierspezies, welches jedoch die roten Blutkörperchen nicht zu schädigen und aufzulösen vermag, und prüft nach längerdauernder Digestion des Gemisches den Komplementgehalt der Suspensionsflüssigkeit, so findet man denselben unverändert. Versetzt man die abzentrifugierten roten Blutkörperchen mit etwas inaktivem Immunserum, fügt also hämolytischen Ambozeptor hinzu, so sieht man jede Hämolyse vollkommen ausbleiben — beides ein Beweis dafür, daß die roten Blutkörperchen für sich allein nicht imstande sind, das Komplement zu absorbieren oder, um es in EHRLICHS Sprache auszudrücken, daß das Komplement keine haptophoren Gruppen besitzt, welche in diejenigen der Erythrocyten einpassen würden.

Nicht weniger instruktiv ist ein weiterer Versuch, den wir BORDET verdanken. Fügt man nämlich sensibilisierte, d. i. mit Ambozeptor beladene Blutkörperchen zu einem normalen, aktiven Serum hinzu, in welchem dieselben der Auflösung anheimfallen, so findet man, daß das Komplement hierbei vollkommen aus der Flüssigkeit verschwindet, so daß dieselbe nicht mehr imstande ist, neuerdings zugesetzte sensibilisierte Erythrocyten zu lösen. Während also, wie wir eben gesehen haben, die normalen Blutkörperchen kein Komplement zu binden vermögen, werden sie durch den Vorgang der Sensibilisierung dazu befähigt. Der an die Erythrocyten gefesselte Ambozeptor vermittelt somit zweifellos die Aufnahme des Komplements und die einfachste Vorstellung, die man sich von diesem

Vorgange machen kann, ist wohl die, daß der Ambozeptor selbst mit Affinitäten zu dem Komplement ausgestattet ist und dasselbe dem umgebenden Medium entreißt, um es auf die roten Blutkörperchen zu fixieren.

Schließt man sich dieser Auffassung von Ehrlich und Morgenroth an, so ergibt sich daraus als weitere Konsequenz, daß man den Ambozeptoren nicht nur, wie bereits erwähnt, haptophore Gruppen für die Verbindung mit den Erythrocyten (bezw. Bakterien) zuschreiben muß, sondern auch solche, welche die Verankerung des Komple-

Fig. 2.

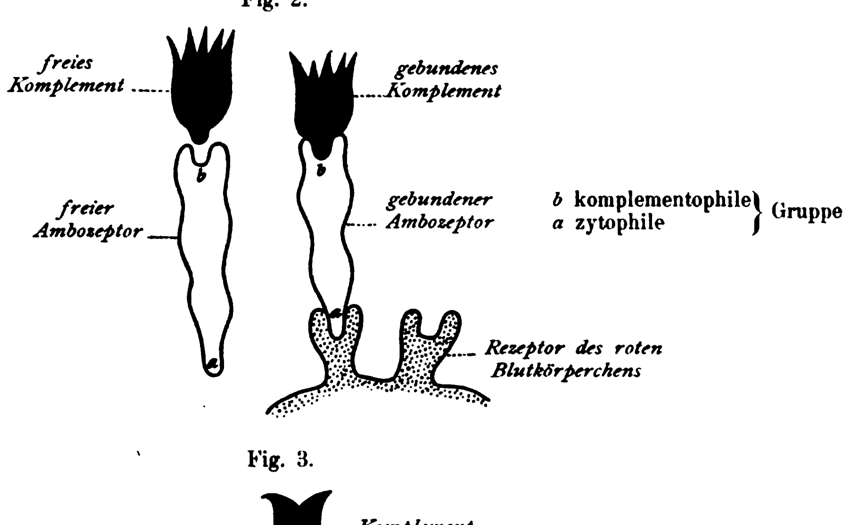
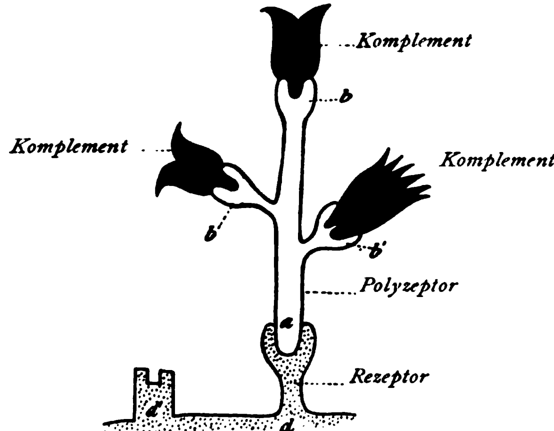


Fig. 3.



b b' verschiedene komplementophile Gruppen
a cytophile Gruppe
d d' verschiedene Rezeptoren.

ments besorgen, und daß daher die Ambozeptoren als Gebilde angesehen werden müssen, welche nach zwei verschiedenen Seiten hin mit freien Affinitäten ausgestattet sind, wie dies auch in ihrem Namen zum Ausdruck gelangt.

Um ihre Anschauungen über die gegenseitigen Beziehungen von Komplement, Ambozeptor und Rezeptoren noch leichter verständlich zu machen, haben Ehrlich und Morgenroth zu dem Hilfsmittel einer schematischen bildlichen Darstellung gegriffen, welche wir in Fig. 1 wiedergeben und welche natürlicherweise nur den Wert eines Symbols für sich in Anspruch nehmen kann, trotzdem aber sich wegen ihrer

klaren Übersichtlichkeit sowohl als didaktisches als auch als heuristisches Hilfsmittel außerordentlich bewährt hat. Fig. 1 läßt sehr deutlich erkennen, wie das (schwarz gezeichnete) Komplement, das mit einem Fortsatz in eine entsprechende Vertiefung (die komplementophile Gruppe) des Ambozeptors hineinpaßt, durch Vermittlung des letzteren an das Blutkörperchen bezw. an dessen Rezeptoren gebunden wird, welche selbst wieder durch geeignete räumliche Formation befähigt erscheinen, den „cytophilen“ Fortsatz des anderen Ambozeptorendes aufzunehmen und festzuhalten.

Diese Vorstellungen bedürfen nun aber noch einer gewissen Erweiterung, um mit den beobachteten Erfahrungstatsachen in möglichst vollkommenen Einklang gebracht zu werden. Wir haben in der vorhergehenden Vorlesung, bei dem Studium der quantitativen Bindungsverhältnisse zwischen Antikörpern und Antigenen, gesehen, daß z. B. die roten Blutkörperchen imstande sind, bei weitem größere Ambozeptormengen zu absorbieren, als zu ihrer Auflösung erforderlich wären. Halten wir diese Tatsache nun mit dem Ehrlich-Morgenrothschen Schema zusammen, so ergibt sich hieraus die weitere Folgerung, daß das einzelne rote Blutkörperchen nicht nur einen einzigen Rezeptor für das betreffende Hämolysin besitzen kann, sondern eine ganze Schar derselben enthalten muß. Bedenken wir nun aber weiter, daß jede Art von roten Blutkörperchen durch eine große Zahl verschiedenartiger Sera, ja auch durch gewisse bakterielle und pflanzliche Gifte aufgelöst wird, deren jedes wohl ganz spezielle Rezeptorenarten zum Angriffspunkte auswählt, so sehen wir uns zu der weiteren Annahme genötigt, daß die Rezeptoren des einzelnen Erythrocyten nicht alle miteinander identisch sein können, sondern daß das scheinbar so einfach gebaute rote Blutkörperchen über einen ganzen komplizierten Rezeptorenapparat verfügen muß.

Ferner: da die Ambozeptoren desselben Immunserums nicht nur durch ein einziges Komplement aktiviert werden können, sondern in dem normalen Serum ganz verschiedener Tierspezies passende Komplemente vorfinden, welche man, wie besondere Studien gelehrt haben, nicht als identisch betrachten kann, so wird man weiterhin annehmen müssen, daß auch diese Ambozeptoren mehr als eine komplementophile Gruppe enthalten werden und wird auf diese Weise zu dem Begriffe des Polyzeptors gelangen, welcher in Fig. 2 durch die Ehrlichsche Zeichensprache versinnbildlicht ist. Wir müssen uns leider hier versagen, auf die interessanten Versuche von Ehrlich und Marshall des näheren einzugehen, welche die Existenz derartiger Polyzeptoren sehr wahrscheinlich machen und müssen uns mit den obigen Andeutungen begnügen, welche wohl hinreichen dürften, um die reichen Kombinationsmöglichkeiten, die sich aus der Verteilung der verschiedenen haptophoren Gruppen ergeben, wenigstens ahnen zu lassen.

Noch einmal kurz zusammengefaßt, stellt sich also nach der Auffassung von Ehrlich und Morgenroth die Beziehung zwischen den beiden Komponenten der Lysine und den der Lösung unterworfenen zelligen Elementen folgendermaßen dar: Das eigentlich wirksame Agens, das vielfach fermentartig gedacht wird, ist das Komplement. Damit dasselbe aber auf die Bakterien oder auf die Erythrocyten einzuwirken vermag, muß dasselbe mit gewissen Bestandteilen

dieser Zellen in Verbindung gebracht werden, und diese Verbindung wird durch den Ambozeptor hergestellt.

Wäre es erlaubt, den FISCHERschen Vergleich von Schlüssel und Schloß, den EHRLICH, wie bereits erwähnt, mit Erfolg auf das Verhalten der Antikörper zu den Antigenen übertragen hat, noch etwas weiter auszuspinnen, so könnte man das Zusammenwirken von Ambozeptor und Komplement vielleicht noch in folgender Weise verdeutlichen:

Das wirksame Agens, welches das Schloß aufzuschließen vermag, ist die Muskulatur der Hand. Dieselbe findet aber an dem Gefüge des Schlosses ebensowenig einen Angriffspunkt, wie etwa das Komplement an den roten Blutkörperchen. Es bedarf daher die Hand noch eines besonderen Werkzeuges, des Schlüssels (Ambozeptors), welcher einerseits durch seinen Bart (die cytophile Gruppe) in den Mechanismus des Schlosses einzugreifen vermag, andererseits aber der Hand selbst durch seinen Griff (die komplementophile Gruppe) die nötige Stütze für ihre Aktion darbietet und auf diese Weise den Effekt der Muskelkontraktionen auf das Schloß überträgt,

Diese Auffassung, die EHRLICH und MORGENROTH vertreten, ist jedoch durchaus nicht die einzig mögliche. Besonders BORDET hat eine andere Vorstellung hierüber entwickelt, welche darauf hinausläuft, daß die Komplemente zwar direkt auf die betreffenden zelligen Elemente, Blutkörperchen oder Bakterien, einwirken sollen, dazu aber eines Mittels bedürfen, das dieselben erst für die Komplementwirkung empfänglich mache oder sensibilisiere, ganz ähnlich wie gewisse Farbstoffe erst dann an Geweben haften, wenn letztere durch geeignete Beizen präpariert worden sind.

Es würde weit über den Plan dieser Vorlesungen hinausgehen, wollten wir hier alle die verschiedenen z. T. sehr subtilen Versuche vorbringen, die BORDET ausgeführt hat, um seine Ansicht über die Funktion der „Substance sensibilisatrice“ zu stützen. Es sei nur so viel hier bemerkt, daß dieselben fast durchwegs auf der bis zu einem gewissen Grade willkürlichen Voraussetzung fußen, daß in jedem Immunserum nur eine einzige Art von Ambozeptoren bezw. Komplementen enthalten sei. Schließt man sich jedoch der durch außerordentlich zahlreiche Untersuchungen EHRLICHS und seiner Schüler wohlbegründeten Lehre von der Multiplizität dieser wirksamen Substanzen an, so fügen sich alle von BORDET vorgebrachten Tatsachen zwanglos dem EHRLICH-MORGENROTHschen Schema ein, so daß also bis jetzt keine Nötigung besteht, von demselben abzugehen. Ja, noch mehr: EHRLICHS Schüler haben eine Reihe von Tatsachen ermittelt, welche der BORDETschen Auffassung von der sensibilisierenden Funktion der Ambozeptoren direkt zu widersprechen scheinen. Wir wollen nur eine derselben, welche auch anderweitig von außerordentlichem Interesse ist, hier kurz besprechen.

NEISSER und WECHSBERG haben das schon seit längerer Zeit bekannte Faktum, daß bei baktericiden Versuchen manchmal ein Zuviel des Immunserums eher schädlich als nützlich wirken und den keimtötenden Effekt sogar aufheben kann, einer eingehenden Untersuchung unterzogen. Wir geben in der beistehenden Tabelle eines ihrer Versuchsprotokolle, das diese Verhältnisse außerordentlich deutlich illustriert, in extenso wieder. Es handelte sich bei diesem Experiment um das Serum eines Kaninchens, das gegen den Vibrio Metschnikoff immunisiert worden war. Zur Komplettierung diente normales aktives Kaninchenserum; das Im-

munserum kam im inaktivierten Zustande zur Verwendung. Jedes der Röhrchen, welche verschiedene Mengen des Immunserums und stets 0,3 ccm Normalserum enthielten, wurde mit drei Tropfen Bouillon versetzt, mit physiologischer Kochsalzlösung auf gleiches Volumen aufgefüllt und dann mit $\frac{1}{5000}$ ccm einer eintägigen Bouillonkultur von Vibrio Metschnikoff beschickt, worauf die Proben für drei Stunden in den Thermostaten gestellt und nach Ablauf dieser Zeit zu Agarplatten verarbeitet wurden.

Inaktives Immunserum in ccm	Normales aktives Serum in ccm	Keimzahl nach 3 Stunden
1,0	0,3	∞
0,5	0,3	∞
0,25	0,3	viele Tausende
0,1	0,3	einige Hunderte
0,05	0,3	ca. 100
0,025	0,3	ca. 50
0,01	0,3	0
0,005	0,3	0
0,0025	0,3	ca. 100
0,001	0,3	∞
0,0005	0,3	∞
0	0,3	∞
0,01	0	∞

Wie man sieht, wurden also bei Verwendung von 0,01—0,005 ccm Immunserum viele Tausende der ausgesäten Vibrionen vollkommen abgetötet. Kleinere Ambozeptormengen zeigten einen schwächeren baktericiden Effekt, der bei 0,001 ccm bereits ganz unmerkbar wurde und einer schrankenlosen Vermehrung der Mikroorganismen Platz machte.

Aber auch eine Steigerung der zugesetzten Mengen des Immunserums über den Betrag von 0,01 ccm hinaus ließ eine deutliche Abschwächung der baktericiden Wirkung erkennen, die schon bei 0,25 bis 0,5 cm vollkommen aufgehoben erschien. *Trotzdem also in diesem Falle 50—100-, ja 200 mal so viel Ambozeptor in den betreffenden Proben enthalten war, als zur Vernichtung der eingesäten Keime erforderlich gewesen wäre, blieb hier doch jede Bakteriolyse gänzlich aus.* Wie ist nun diese merkwürdige Erscheinung zu erklären?

Daß dieselbe mit der Bordetschen Annahme einer Sensibilisierung oder Beizung der Mikroorganismen durch den Ambozeptor des Immunserums unvereinbar erscheint, ist leicht einzusehen. Denn diese Sensibilisierung müßte ja natürlicherweise um so intensiver sein, je größer die Menge der angewendeten Beize ist, und um so lebhafter müßte dementsprechend auch die Bakterienvernichtung vor sich gehen. Wie jedoch durch Vermehrung der zugesetzten Ambozeptormenge der baktericide Effekt aufgehoben werden kann, darüber vermag die Sensibilisierungstheorie absolut keinen Aufschluß zu geben.

Wie stellt sich hingegen die Ehrlich-Morgenrothsche Auffassung der Ambozeptorwirkung diesem merkwürdigen Phänomen gegenüber?

Wir haben gesehen, daß die zelligen Elemente zwar im allgemeinen mehr Ambozeptoren aufzunehmen vermögen, als zu ihrer Zer-

störung erforderlich erscheint, daß aber ihre absorbierende Fähigkeit denn doch ihre Grenze besitzt. Fügt man daher zu den betreffenden Bakterien einen beträchtlichen Überschuß an Immunserum hinzu, so wird sicher nur ein Teil des darin enthaltenen Ambozeptors an deren Rezeptoren Platz finden, ein mehr oder weniger großer Teil desselben wird jedoch frei in der Flüssigkeit gelöst bleiben. Nun besitzt aber das Komplement, das zur Aktivierung des Immunserums benutzt wird und das im Verhältnis zu den kolossalen Ambozeptormengen, die dabei ins Spiel kommen, nur in sehr geringer Quantität zugegen ist, nach Ehrlich und Morgenroths Anschauung eine Affinität zu der komplementophilen Gruppe des Ambozeptors. Da jedoch die vorhandenen Komplementmengen nicht dazu ausreichen, um alle Ambozeptoren des im Überschuß zugesetzten Immunserums zu aktivieren, so werden sich also die ersteren in irgend einer Weise auf die Ambozeptoren verteilen müssen, und ein bestimmter Teil von diesen wird unkomplettiert bleiben. Nun sind aber in unserer Flüssigkeit neben jenen Ambozeptoren, welche an die Bakterien gekettet sind, wie wir gesehen haben, noch große Mengen freier Ambozeptoren vorhanden, welche ganz ebenso komplementgierig sind, wie jene und daher auch einen entsprechenden Bruchteil der vorhandenen Komplementmenge für sich in Anspruch nehmen. Dieser Bruchteil wird naturgemäß um so größer sein müssen, je mehr sich das gegenseitige Mengenverhältnis der fixierten und der freien Ambozeptoren zugunsten der letzteren verschiebt. Da das von den freien Ambozeptoren absorbierte Komplement aber gar nicht mit den Mikroorganismen in Wechselwirkung zu treten vermag, so ist es somit für die bakteriolytischen Vorgänge vollkommen verloren, und es gelangt nur jener Teil des Komplements zur Wirkung, welcher von gebundenen Ambozeptoren mit Beschlag belegt wurde. Mit anderen Worten, der freibleibende Überschuß an Ambozeptoren lenkt das Komplement geradezu von den Bakterien ab, und es ist daher nur ganz begreiflich, wenn unter geeigneten quantitativen Verhältnissen der auf die Bakterien entfallende Komplementanteil zu gering ist, um noch eine Auflösung derselben hervorzurufen.

Damit ist aber das in Rede stehende anscheinend paradoxe Phänomen in einfachster Weise erklärt.

Nur ein Punkt, den wir bisher übergangen haben, bedarf hierbei noch einer kurzen Besprechung. Wir haben bei unserer obigen Darlegung die stillschweigende Voraussetzung gemacht, daß die Affinitäten, welche der Ambozeptor einerseits zu den Zellrezeptoren, andererseits zu dem Komplement besitzt, durch Okkupierung einer seiner beiden haptophoren Gruppen keine Veränderung erleidet. Nun ist es aber eine ganz bekannte Tatsache, daß die Affinitäten chemischer Stoffe durch Einführung mancher Atomkomplexe, die sonst deren Gesamtcharakter nicht wesentlich modifizieren, herabgesetzt oder erhöht werden können. Es ist daher von vornherein durchaus nicht unwahrscheinlich, daß ähnliche Aviditätsveränderungen auch bei den Ambozeptoren eine Rolle spielen. Wir wollen nur zwei der möglichen Fälle hier einer kurzen Betrachtung unterziehen.

1. Fall. Es möge die Affinität der komplementophilen Gruppe des Ambozeptors abnehmen, wenn derselbe an die entsprechenden Zellrezeptoren gekettet wird. Was wird die Folge davon sein? Zweifellos wird in diesem Falle das Komplement ganz besonders

an die freien Ambozeptoren, die noch über ungeschwächte Avidität verfügen, herantreten, und es wird ein großer Teil der verankerten Ambozeptoren ohne Komplement bleiben: mit anderen Worten, das Phänomen der Komplementablenkung wird in diesem Falle noch viel prägnanter hervortreten müssen, als wenn die Avidität zu dem Komplement durch die Verankerung der cytophilen Gruppe unverändert geblieben wäre.

Wie aber, wenn umgekehrt die Avidität der komplementophilen Gruppe unter dem Einfluß der angelagerten Zellrezeptoren nicht ab-, sondern zunimmt? Auch in diesem zweiten Falle ist leicht vorherzusehen, was geschehen muß. Hier wird das Komplement sich eben vor allem an die stärker aviden, gebundenen Ambozeptoren herandrängen und diese gegenüber den freien bevorzugen. Folglich werden in diesem Falle fast alle gebundenen Ambozeptoren aktiviert werden, es wird energische Cytolyse auftreten und von einer Komplementablenkung wird nichts zu bemerken sein.

Dieser zweite Fall scheint sich in Wirklichkeit bei den hämolytischen Immunseris realisiert zu finden, da es trotz vielfacher, eigens darauf gerichteter Bemühungen bis vor kurzem*) nicht gelungen ist, durch einen Überschuß an solchen Ambozeptoren eine Komplementablenkung zu erzielen.

Daß diese ganze, eben entwickelte Erklärung des in Rede stehenden Phänomens tatsächlich das Richtige treffen dürfte, dafür sprechen noch eine Reihe von wichtigen Kontrollversuchen, welche ergaben, daß nicht nur normales inaktives Serum in dieser Richtung vollkommen indifferent ist und keine Spur von Komplementablenkung hervorzurufen vermag, sondern daß man auch einem wirksamen Immunserum seine ablenkende Fähigkeit nehmen kann, wenn man dessen Ambozeptoren vorher durch zugesetzte Bakterienmassen absorbiert und mit diesen durch die Zentrifuge entfernt. Dieser Versuch beweist zur Evidenz, daß es in der Tat der relative Ambozeptorüberschuß des Immunserums ist, der die Ablenkung bedingt. Endlich kann man die ablenkende Kraft des Immunserums auch durch Zusatz genügender Komplementmengen zum Schwinden bringen, eine Tatsache, die sich nach dem oben Gesagten ganz von selbst versteht, da in diesem Falle eben auch für die verankerten Ambozeptoren genug Komplement übrigbleiben wird, um Bakteriolyse hervorzurufen. Offenbar kommt eben alles hierbei auf das richtige Mengenverhältnis der beiden Komponenten an, welche sich gegenseitig zum Cytolysin ergänzen.

Wir wären auf das Phänomen der Komplementablenkung nicht so ausführlich zu sprechen gekommen, wenn wir nicht Grund zu der Annahme hätten, daß dasselbe nicht nur in vitro bei den baktericiden Versuchen, sondern unter Umständen auch im lebenden Organismus eine Rolle zu spielen vermag. Denken wir uns nämlich ein hochimmunisiertes Tier, das in seinen Gewebsflüssigkeiten große Mengen bakteriolytischer Ambozeptoren kreisend enthält, während deren Komplementgehalt, der ja, wie wir gesehen haben, bei der Immunisierung keine Steigerung erfährt, relativ nur ein minimaler ist, so wären im Falle einer Infektion dieses Tieres mit den entsprechenden Mikroorganismen alle Vorbedingungen für das Zustandekommen der Kom-

*) Erst durch eine besondere Versuchsanordnung gelang es MORGENROTH, auch hier Komplementablenkungen zu erzeugen (Zentralbl. f. Bakt., 1904).



plementablenkung gegeben, und das Tier müßte trotz seiner hochgradigen Immunität oder richtiger aber paradoxer ausgedrückt, gerade infolge seiner hochgradigen Immunität zugrunde gehen. In der Tat hat R. Pfeiffer Beobachtungen machen können, die eine solche Deutung zulassen. Mehrfach gingen ihm nämlich hochimmunisierte Meerschweinchen nach der Injektion mäßiger Virusmengen ein, und es fand sich bei der Sektion, daß deren Bauchhöhlenflüssigkeit lebende Vibrionen, gelegentlich sogar in beträchtlicher Anzahl enthielt. Trotzdem zeigte das Herzblut der Kadaver bei der Übertragung auf neue Meerschweinchen noch in minimalen Dosen die stärksten vibrionenauflösenden Effekte.

In der Komplementablenkung haben wir somit eine jener mannigfaltigen Ursachen kennen gelernt, durch welche der normale Ablauf bakteriolytischer Vorgänge gehemmt werden kann. Einer zweiten Art von Hemmung haben wir bereits bei unserer allgemeinen Besprechung der Antikörper kurz Erwähnung getan, nämlich der Hemmung durch Anticytolysine, und wir müssen uns nun mit dem Mechanismus dieses interessanten Vorganges etwas eingehender befassen.

Welche Vorstellung man sich auch von dem Wesen der Lysinwirkung gebildet haben mag, ob man sich der Bordetschen Sensibilisierungshypothese anschließt, oder die Ehrlich-Morgenrothsche Ambozeptorentheorie bevorzugt, jedenfalls wird man voraussetzen dürfen, daß eine derartige Hemmung durch Anticytolysine in zweifacher Weise zustande kommen kann, je nachdem nämlich diese Antikörper ihre Wirkung auf die thermostabile Komponente des Lysins, auf den Ambozeptor, oder auf die thermolabile, das Komplement, erstrecken. Wir werden also eine Hemmung durch Antiambozeptoren von jener zu unterscheiden haben, die durch Antikomplement bedingt ist.

Das Ehrlichsche Ambozeptorenschema läßt diese Möglichkeiten jedoch noch weiter spezifizieren. Da nämlich die cytolytische Wirkung an die Intaktheit der Kette: Rezeptor—Ambozeptor—Komplement geknüpft erscheint, so ist klar, daß eine Unterbrechung derselben, an welcher Stelle dieselbe auch statthaben mag, zu einer Hemmung der Lösungsvorgänge führen muß. Diese Unterbrechung wird nur dann zustande kommen, wenn irgend eine der hierbei ins Spiel kommenden haptophoren Gruppen nicht durch den entsprechenden Bestandteil des Cytolysins, sondern durch eine beliebige andere Substanz besetzt wird, welche zufälligerweise über eine passende Gruppe verfügt. Bei der Lysinwirkung kommen nun aber vier verschiedene haptophore Gruppen in Betracht:

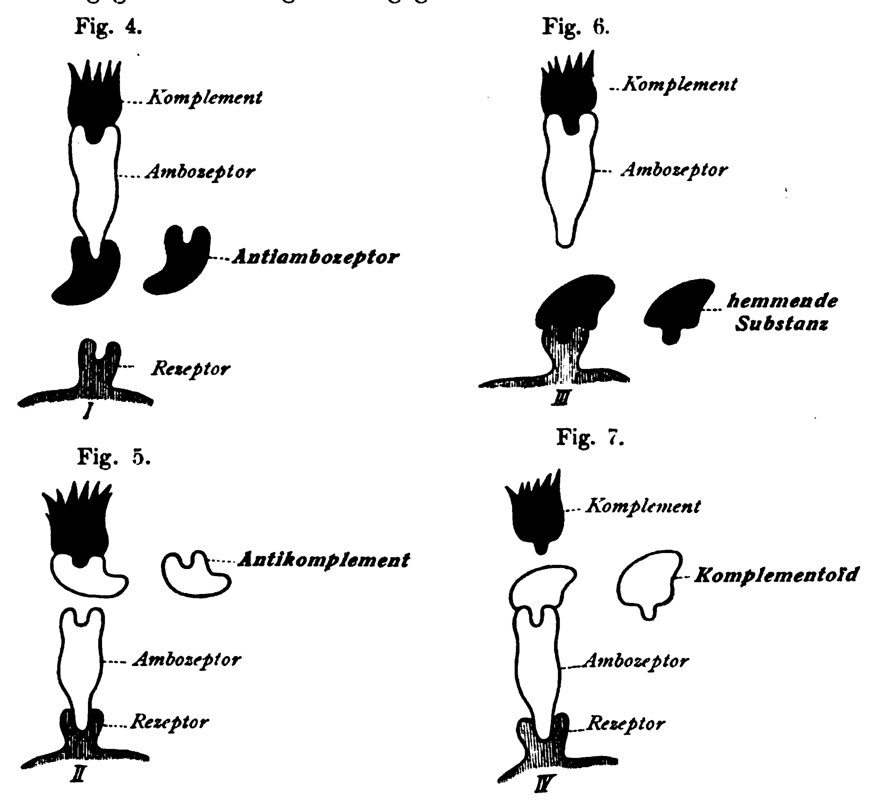
1. die cytophile Gruppe des Ambozeptors,
2. die komplementophile Gruppe des Ambozeptors,
3. die haptophore Gruppe des Komplements,
4. der Rezeptor der Zelle.

Jede dieser vier haptophoren Gruppen kann nun natürlich der Angriffspunkt für eine Hemmungswirkung werden, indem sich an dieselbe eine nicht zu dem Cytolysin gehörige Substanz anlagert, und es ergeben sich somit auf diese Weise rein theoretisch vier verschiedene Hemmungsmodi, die in ihren näheren Einzelheiten durch die beistehenden Schemata illustriert werden. Wir wollen dieselben zum besseren Verständnis in Kürze erläutern.

Schema I. Die cytophile Gruppe des Ambozeptors erscheint durch einen (schwarz gezeichneten) Antiambozeptor besetzt, kann

sich also nicht mit dem Zellrezeptor vereinigen, der somit frei bleibt. Zentrifugiert man daher die zelligen Elemente von dem Gemisch von Ambozeptor, Antiambozeptor und Komplement ab, so zeigen sich dieselben für die Einwirkung des betreffenden Cytolysins vollkommen empfänglich. Hingegen vermag die abzentrifugierte Flüssigkeit keine neu hinzugesetzten zelligen Elemente zu lösen.

Schema II. Die haptophore Gruppe des Komplements erscheint durch ein Antikomplement gebunden, kann daher nicht mit dem Ambozeptor in Verbindung treten. Hingegen steht der Verankerung des Ambozeptors durch die Zellrezeptoren nichts im Wege. Die Zellen sind somit in diesem Falle „sensibilisiert", und es genügt daher, sie durch Zentrifugieren von der überstehenden Flüssigkeit zu trennen und mit Komplement zu versehen, um vollkommene Cytolyse zu erhalten. Die abgegossene Flüssigkeit hingegen ist unwirksam.



Schema III. Hier ist Komplement und Ambozeptor, also das gesamte Cytolysin, frei, nur die Zellrezeptoren sind verstopft. Die isolierten Zellen können durch Zusatz frischen Cytolysins nicht angegriffen werden. Hingegen zeigt die abzentrifugierte Flüssigkeit volle Wirksamkeit.

Schema IV. Die komplementophile Gruppe des Ambozeptors erscheint besetzt, das Komplement kann daher nicht an den letzteren herantreten und bleibt frei. Hingegen verbindet sich der andere Pol des Ambozeptors mit den Zellrezeptoren. Zentrifugiert man die Zellen ab, so zeigen sich dieselben weder für Komplementzusatz, noch für Zusatz des kompletten Cytolysins empfänglich. Die Flüssigkeit hingegen ist zwar an und für sich unwirksam, vermag aber noch neuen Ambozeptor zu aktivieren.

Wie man aus dieser schematischen Darstellung entnimmt, gibt also das Verhalten der abzentrifugierten zelligen Elemente, sowie der klaren darüberstehenden Flüssigkeit einen deutlichen Anhaltspunkt dafür, welche der vier möglichen Hemmungsmechanismen im speziellen Falle vorliegen dürfte. Freilich gestaltet sich die Entscheidung in praxi durchaus nicht immer so einfach, wie es nach dem Schema erscheinen möchte, und es bedarf oft sehr subtiler Versuchsanordnungen, um diesbezüglich zu einem klaren Resultate zu kommen.

Nach unseren früheren Auseinandersetzungen dürfte es wohl kaum noch erforderlich sein, besonders darauf hinzuweisen, daß die unumgänglich notwendige Vorbedingung für das Funktionieren derartiger Hemmungsmechanismen ganz ebenso wie bei dem Phänomen der Komplementablenkung in geeigneten Aviditätsverhältnissen gesehen werden muß, indem natürlicherweise eine Verstopfung der entsprechenden haptophoren Gruppen durch die hemmende Substanz nur dann zustande kommen kann, wenn deren Affinität zu diesen Gruppen größer ist als die der entsprechenden Komponente des Cytolysins.

Fragen wir nun, welche dieser vier konstruierten Hemmungsmöglichkeiten bei den anticytolytischen Serumwirkungen tatsächlich realisiert erscheinen, so finden wir, daß es besonders die Schemata I und II sind, die in der überwiegenden Mehrzahl der untersuchten Fälle zur Beobachtung kamen. Viel seltener und meist nur bei ganz bestimmten Kombinationen treten hingegen andere Mechanismen in Kraft.

Daraus geht also hervor, daß die anticytolytischen Sera nach Ehrlichs Terminologie entweder Antiambozeptoren oder, was noch häufiger der Fall ist, Antikomplemente enthalten müssen, wenn nicht etwa beide Arten von Antikörpern gleichzeitig nebeneinander vorhanden sind.

Die häufige Anwesenheit von Antikomplementen in den hemmenden Antiseren gibt uns nun Veranlassung zu einer Reihe weiterer Betrachtungen. Wir sind in einer früheren Vorlesung davon ausgegangen, daß die anticytolytischen Sera durch Immunisierung von Tieren gegen die betreffenden Cytolysine erhalten werden. Wenn nun der Effekt dieser Immunisierung in vielen Fällen einzig und allein der ist, daß Antikörper gegen das nicht spezifische, auch in normalem Serum enthaltene Komplement entstehen, so muß es möglich sein, dieselben hemmenden Wirkungen auch mit einem Immunserum zu erzielen, das nur durch Injektionen von normalem Serum gewonnen wurde. Dies ist in der Tat der Fall, und es genügt also, zur Erzeugung von antikomplementhaltigem Serum Tiere mit normalem Blutserum einer fremder Tierspezies zu behandeln.

Noch wichtiger und interessanter ist jedoch die folgende Tatsache. Antikomplemente entstehen nicht nur, wenn man zu den immunitätverleihenden Injektionen aktive Normalsera verwendet, sondern auch nach der Einspritzung inaktivierter Sera, welche also keine wirksamen Komplemente mehr enthalten. Dieses auffallende Verhalten wirft ein ganz besonderes Licht auf die Natur der Inaktivierungsvorgänge. Wenn nämlich auch die auf 55—60° erhitzten Komplemente noch als Antigene fungieren können, so ist dies wohl ein Beweis dafür, daß dieselben trotz ihrer Unwirksamkeit nicht vollkommen zerstört sein können, sondern daß gerade derjenige ihrer Bestandteile, welcher zur Auslösung der Immunitätsreaktion erforderlich erscheint, noch intakt

geblieben sein muß. Man kommt somit auf diesem Wege naturgemäß zu der Annahme, daß die Komplemente zwei verschiedene „Gruppen“ enthalten müssen, an deren eine die aktivierende Fähigkeit derselben geknüpft erscheint, während der anderen Gruppe die antigenen Funktionen zugeschrieben werden müssen.

Nur die erstere Gruppe, die man als ergophore oder, wenn man die Komplementwirkung als eine fermentative anzusehen geneigt ist, als zymophore Gruppe bezeichnen kann, geht somit bei dem Inaktivierungsvorgange zugrunde, die antigene Gruppe hingegen bleibt erhalten und kann erst durch viel höhere Temperaturen (etwa gegen 80° C) zerstört werden.

Ehrlichs Schule bezeichnet diese gewissermaßen verstümmelten Komplemente als Komplementoide.

Nun ist es in einigen besonders günstig liegenden Fällen gelungen, zu zeigen, daß solche Komplementoide noch imstande sein können, mit der komplementophilen Gruppe von Ambozeptoren in Verbindung zu treten und durch Verstopfung derselben Hemmungserscheinungen der Hämolyse hervorzurufen, welche ihrem Mechanismus nach unserem Schema IV entsprechen würden. Daraus wird man aber den Schluß ableiten dürfen, daß die haptophore Gruppe des Komplements bei der Inaktivierung ebenso unverletzt bleibt, wie wir dies soeben für die antigene Gruppe voraussetzen mußten, und unter diesen Umständen liegt gewiß die weitere Annahme außerordentlich nahe, daß diese beiden supponierten Gruppen überhaupt miteinander identisch und eines sind und daß wir also mit gewisser Wahrscheinlichkeit die haptophore Gruppe des Komplements als den Träger von dessen immunisierenden Eigenschaften auffassen dürfen, welcher zur Bildung der Antikomplemente Veranlassung gibt. Wie wir noch sehen werden, findet diese Vermutung in gewissen Tatsachen, welche die abgeschwächten Formen der Toxine betreffen, eine sehr wesentliche Stütze.

Noch in anderer Richtung hat übrigens das Studium der Antikomplemente nicht uninteressante Tatsachen zutage gefördert. Es ist nämlich Wassermann gelungen, durch Injektion von Exsudatleukocyten, welche durch sorgfältiges Waschen von den letzten anhaftenden Serumspuren befreit worden waren, Antikomplemente zu erzielen, ein Befund, der gut mit der bereits früher dargelegten Anschauung harmonieren würde, daß die weißen Blutkörperchen als die Quelle gewisser Komplementarten anzusehen sind. Allerdings ist die Entstehung von Antikomplementen auch nach Einspritzung anderen Zellenmateriales beobachtet worden.

Nur beiläufig sei hier noch erwähnt, daß gerade die immunisatorische Erzeugung der Antikomplemente als der beste Beweis für die wirkliche Existenz der Komplemente angesehen werden kann, welche, wie wir früher gesehen haben, von einer Anzahl von Forschern angezweifelt worden war.

Wir haben bereits zu wiederholten Malen darauf hingewiesen, daß die bakteriolytischen und hämolytischen Substanzen der normalen Sera, was ihren Aufbau betrifft, genau den nämlichen Grundtypus aufweisen, welcher auch den Immuncytolysinen zugesprochen werden muß, so daß also die im Verlaufe der Immunisierung auftretenden wirksamen Stoffe des Blutserums nicht etwa prinzipiell etwas Neues darstellen, sondern nur eine Steigerung der normalen Verhältnisse im Sinne einer besonders lebhaft vermehrten Produktion gewisser Ambozeptoren be-

deuten. Ganz ähnliches gilt nun auch von den Anticytolysinen. Antikomplemente sind im normalen Blutserum verschiedener Tierspezies zuerst von P. Th. Müller und gleichzeitig von Neisser und Wechsberg nachgewiesen worden, und kommen auch in Transsudaten und Exsudaten nicht selten vor; ebenso scheinen unter Umständen Antiambozeptoren im normalen Serum zu finden zu sein. Ja, auch die verschiedensten anderen Arten von Antikörpern hat man im Blute normaler Tiere gelegentlich angetroffen, so z. B. Diphtherieantitoxin, das in Serum von etwa 30% aller Pferde enthalten ist, Antihämolysine, welche imstande sind, bakterielle Blutgifte zu neutralisieren, ferner Agglutinine, Präzipitine, eine Reihe von Antifermenten, wie Antitrypsin, Antipepsin, Antilab und dergleichen mehr.

Man könnte nun vielleicht geneigt sein, anzunehmen, daß diese mannigfaltigen Arten von Antikörpern, die sich in dem Serum normaler Tiere vorfinden, ihre Entstehung denn doch einem unbemerkt verlaufenen Immunisierungsvorgange verdanken könnten. Wenn z. B. Bakterium Coli, das ja regelmäßig in jedem tierischen Darmkanal enthalten ist und, wie man weiß, auch ab und zu pathogene Wirkungen zu entfalten vermag, durch viele Sera agglutiniert wird, so wird man in der Tat diese Möglichkeit kaum mit Sicherheit ausschließen können. Viel unwahrscheinlicher wird diese Annahme jedoch schon in dem oben erwähnten Falle des Diphtherieantitoxins, da ein so häufiges Vorkommen diphtherischer Erkrankungen beim Pferde sich wohl kaum der Beobachtung hätte entziehen können. Ganz unmöglich und unhaltbar aber ist eine solche Deutung da, wo die betreffenden Antigene unter natürlichen Verhältnissen überhaupt niemals Gelegenheit finden mit den entsprechenden tierischen Zellen in Berührung zu treten, wie z. B. für die Hämolysine der Vogelsera, welche Kaninchen- oder Meerschweinchenerythrocyten anfzulösen vermögen, oder für den noch interessanteren, von v. Dungern beobachteten Fall, daß das normale Kaninchenserum einen Antikörper enthält, der gewisse, auf Seeigelspermatozoen wirkende Giftstoffe der Seesterneier neutralisiert. Derartige Tatsachen zwingen unbedingt zu der Annahme, daß die Verwandtschaft, welche die aktiven Stoffe der normalen Sera zu gewissen fremden Antigenen besitzen, nur eine rein zufällige sein kann, und daß dieselben nicht etwa einem Immunisierungsvorgange ihr Dasein verdanken, sondern offenbar irgend eine, einstweilen noch nicht näher zu präzisierende Rolle in dem normalen Stoffwechselgetriebe des Organismus zu spielen haben.

Hieran schließt sich nun noch eine weitere, nicht uninteressante Frage. Sind die normalerweise vorhandenen „Antikörper" identisch mit den immunisatorisch erzeugten, oder nicht? Schon Wassermann hatte dieses Problem für das normale Diphtherieantitoxin zu lösen versucht und hatte gezeigt, daß dasselbe in keinem wesentlichen Punkte von dem des Immunserums abzuweichen scheint. Für die bakteriolytischen Ambozeptoren des normalen Ziegenserums haben Pfeiffer und Friedberger den gleichen Nachweis erbracht, und Ford, der unter Wassermanns Leitung arbeitete, konnte die Identität der normalen und immunisatorischen Hämagglutinine des Kaninchenserums außerordentlich wahrscheinlich machen. Da die Art, wie solche Probleme mit Hülfe der spezifischen Antikörper in Angriff genommen werden können, nicht ohne Interesse sein dürfte, so sei es gestattet, dieselbe an einem speziellen Beispiel — wir wählen das von

Ford — zu illustrieren. Das Serum vieler normaler Kaninchen agglutiniert Hühnererythrocyten häufig bis zur Verdünnung von 1 : 5. Andererseits erhält man durch Behandlung von Kaninchen mit Injektionen von Hühnerblut leicht ein agglutinierendes Immunserum, das noch in einer Verdünnung von 1 : 60 wirksam erscheint.

Immunisiert man nun Hühner einerseits gegen das normale, agglutinierende Kaninchenserum, andererseits gegen das erwähnte Immunserum, so erhält man auf diese Weise ohne Schwierigkeit zwei Arten von Antiagglutininen, welche miteinander identisch sein müssen, wenn ihre respektiven Antigene identisch waren, welche hingegen voneinander verschieden sein werden oder sein können, wenn das normale Hämagglutinin von dem Immunagglutinin verschieden ist.

Wir sagten oben absichtlich „verschieden sein können“, denn es gibt, wie wir noch sehen werden, Tatsachen, die dafür zu sprechen scheinen, daß unter Umständen auch voneinander in gewissen Eigenschaften abweichende Antigene bei ihrer Einverleibung identische Antikörper zu erzeugen vermögen.

Die Versuchsanordnung, die nun zur Entscheidung unserer Frage einzuschlagen ist, liegt nach dem Gesagten klar vorgezeichnet. Man hat nur nötig, die beiden Antiagglutinine auf jedes der beiden Agglutinine einwirken zu lassen und festzustellen, ob ihre Wirkung eine wechselweise ist oder nicht. Zeigt sich nämlich, daß der Antikörper des normalen Agglutinins unter genauer Berücksichtigung der quantitativen Verhältnisse imstande ist, auch das Immunagglutinin zu paralysieren und umgekehrt, so ist die Identität der beiden Agglutinine, wenn auch nicht vollkommen erwiesen, so doch außerordentlich wahrscheinlich gemacht, und in der Tat ist Ford auf diesem Wege zu dem Schlusse gelangt, den wir schon oben vorweggenommen haben, daß nämlich bei dem Vorgang der Immunisierung nicht ein qualitativ neuer Körper gebildet wird, sondern nur eine Vermehrung einer normaliter bereits vorhandenen Substanz stattfindet.

Ob freilich diese Schlußfolgerung für alle Arten von Antikörpern Gültigkeit hat, muß noch erst erwiesen werden. Immerhin ist dieselbe, auch wenn sie zunächst nur für einige spezielle Fälle aufgestellt werden kann, zweifellos von ganz prinzipieller Bedeutung.

Literatur.

Metschnikoff, Annales de l'instit. Pasteur, 1895.
Bordet, Annales de l'instit. Pasteur, 1896, 1895.
Bordet, Annales de l'instit. Pasteur, 1898.
v. Dungern, Münch. med. Wochenschr., 1900, Nr. 20.
Ehrlich u. Morgenroth, Berl. klin. Wochenschr. I—VI. Mitteilung über Hämolysine, 1899, 1900, 1901.
Gruber, Münch. med. Wochenschr., 1901, No. 48 u. 49.
Ehrlich, Schlußbetrachtungen. Nothnagels spez. Patholog. und Therapie, Bd. VIII, Wien 1901.
Ehrlich u. Marshall, Berl. Klin. Wochenschr., 1902, No. 25.
M. Neisser u. Wechsberg, Münch. med. Wochenschr., 1901.
Wassermann, Zeitschr. f. Hygien., 1901.
P. Th. Müller, Zentralbl. f. Bakt., I. Abteil., 1901.
v. Dungern, Zeitschr. f. allgem. Physiologie, Bd. I, 1901.
Pfeiffer u. Friedberger, Berl. klin. Wochenschr., 1902, No. 1.
Ford, Zeitschr. f. Hyg., Bd. XL, 1902.

XIV. EHRLICHS Toxinanalyse.

Die mannigfaltigen Kenntnisse, die wir in den vorhergehenden Vorlesungen über Natur und Eigenschaften der Antikörper gesammelt haben, setzen uns nun auch in die Lage, etwas tiefer in die Analyse der Toxine einzudringen. Auch hier, wie auf so manchen anderen Gebieten der Immunitätslehre, verdanken wir EHRLICHS Scharfblick die ersten präzisen Fragestellungen und grundlegenden Aufschlüsse.

Nun beruhen die überaus eingehenden und mühevollen Untersuchungen des genannten Forschers fast durchweg auf einem genauen quantitativen Studium der Neutralisationsverhältnisse zwischen Toxin und Antitoxin. Da nun aber begreiflicherweise ein solches Studium ohne Festlegung von geeigneten und immer wieder leicht zu rekonstruierenden Maßeinheiten kaum möglich erscheint, so müssen wir zunächst die Methoden der Wertbemessung toxin- und antitoxinhaltiger Flüssigkeiten etwas näher kennen zu lernen suchen, welche ja für den Arzt von um so größerem Interesse sein dürften, als dieselben ja tagtäglich auch zu praktischen Zwecken, nämlich zur Prüfung und Bewertung der in den Handel kommenden Heilsera, ausgedehnte Anwendung finden.

Wir werden uns hierbei im folgenden fast durchweg auf die Besprechung des Diphtherietoxins und -antitoxins beschränken können, welche weitaus am eingehendsten studiert worden sind und bei welchen die Analyse bis jetzt die meisten theoretisch interessanten und praktisch wichtigen Tatsachen zutage gefördert hat.

Als natürliche, physiologische Gifteinheit kann man nun jene in Kubikzentimetern ausgedrückte Toxinmenge betrachten, welche eben hinreicht, um ein 250 g schweres Meerschweinchen — das Tier, das fast ausschließlich zur Analyse des Diphtheriegiftes Anwendung findet — im Verlaufe von 4—5 Tagen sicher zu töten. Diese Toxinmenge bezeichnet man als die einfach letale Dosis. Enthält eine Giftbouillon in einem Kubikzentimeter 100 letale Dosen, so nennt v. BEHRING dieselbe eine Normalgiftlösung und kennzeichnet dieselbe durch die folgende abgekürzte Schreibweise: DTN_1M_{250}, welche bedeutet: Diphtherietoxin, normal, einfach, bezogen auf Meerschweinchen von 250 g Körpergewicht. Von diesem Normalgift genügen somit 0,01 ccm zur tödlichen Vergiftung der Versuchstiere. Würden von irgend einem anderen Diphtherietoxin hierzu nicht 0,01, sondern etwa nur 0,005 ccm, also die Hälfte, erforderlich sein, wie von dem Normalgift, so würde dieses Toxin als zweifach normales zu bezeichnen sein und DTN_2M_{250} geschrieben werden müssen.

Ein Heilserum, von welchem 1 ccm imstande ist, einen Kubikzentimeter des besagten Normalgiftes zu neutralisieren, wird als Normalserum bezeichnet und sein Gehalt an Antitoxin beträgt eine Im-

munitätseinheit oder kurzweg 1 I.-E. im Kubikzentimeter. Normalgift und Normalserum verhalten sich daher zu einander ganz ähnlich wie in der chemischen Maßanalyse Normalsäure und Normallauge, d. h. sie sind so aufeinander eingestellt, daß gleiche Mengen der beiden Lösungen einander äquivalent erscheinen.

Nun sind weder die gifthaltigen Bouillonkulturen des Diphtheriebazillus noch die Heilsera, was ihren Wirkungswert betrifft, besonders lange haltbar, sondern nehmen allmählich an Wirksamkeit ziemlich beträchtlich ab, ein Übelstand, der begreiflicherweise bei der rein praktischen Zwecken dienenden Serumprüfung ebenso mißlich ist, wie bei exakten wissenschaftlichen Untersuchungen, da sich infolgedessen ja der als Grundlage dienende Maßstab unter den Händen des Experimentators fortwährend verändert. EHRLICH hat sich daher veranlaßt gesehen, nach einem geeigneten Konservierungsverfahren für diese wirksamen Stoffe zu suchen, welches eine möglichst langandauernde und zuverlässige Haltbarkeit derselben gewährleistet.

Wie EHRLICH betont, sind es nach den Erfahrungen der Chemie besonders folgende Momente, welche eine Zerstörung derartiger labiler, leicht zersetzlicher Stoffe bedingen: 1. die Anwesenheit von Wasser, welches hydratisierend wirkt; 2. die Anwesenheit von Sauerstoff, welcher Oxydationsprozesse vermittelt; 3. die Einwirkung von Licht und 4. von Wärme. Die letzteren beiden Schädlichkeiten lassen sich natürlich durch zweckentsprechendes Aufbewahren der betreffenden Stoffe an kühlem Ort und im Dunkeln ohne Schwierigkeit beseitigen. Hingegen bedarf es, wie leicht einzusehen, besonderer Maßnahmen, um auch die beiden erstgenannten Faktoren, Wasser und Sauerstoff, in ihrer schädigenden Wirksamkeit nach Möglichkeit auszuschalten.

EHRLICH ging zu diesem Zwecke von dem trockenen Diphtherieserum aus, wie dasselbe auf v. BEHRINGS Veranlassung in den Höchster Werkstätten hergestellt wird. Dieses Trockenserum wird in einen kleinen Apparat gebracht, der aus zwei durch ein Verbindungsstück miteinander kommunizierenden Glasröhrchen besteht, deren eines mit dem Serum, deren anderes mit dem stärksten wasserentziehenden Mittel, mit Phosphorsäureanhydrid, beschickt wird. Hierauf wird die Öffnung des Serumröhrchens abgeschmolzen, dann der Apparat vollkommen luftleer gepumpt und schließlich das ganze System durch Abschmelzen des zweiten, phosphorsäureanhydridhaltigen Röhrchens von der Außenwelt gänzlich abgeschlossen. Binnen wenigen Tagen ist dann die im Trockenserum noch enthaltene geringe Wassermenge von dem Phosphorsäureanhydrid absorbiert und es befindet sich nun das Serum wasserfrei in einem so gut wie luftleeren Raum, der nur noch äußerste Spuren von Sauerstoff enthalten kann. In diesem Zustand behält dasselbe nun, wie vielfache genaue Untersuchungen gezeigt haben, seine Wirksamkeit so vollkommen bei, daß es fast auf unbegrenzte Zeiten hin gestattet, den einmal willkürlich festgelegten Einheitsmaßstab zu konservieren.

Da andererseits nach dem Obigen die Toxineinheit durch ihre Beziehung zur Immunitätseinheit genügend charakterisiert erscheint, so ist also hiermit gleichzeitig auch der Giftmaßstab in vollkommen einwandfreier und leicht zu rekonstruierender Weise festgelegt.

Soll nun der Wirkungswert irgend eines, etwa für den Handel bestimmten Diphtherieserums ermittelt werden, so bedarf es hierzu zunächst eines Toxins von bekanntem Gehalt, eines sogenannten Test-

giftes, das der Serumprüfung zugrunde gelegt werden soll. Die Auswertung dieses Testgiftes muß also der Serumprüfung vorhergehen, und zwar geschieht dieselbe mit Hilfe des erwähnten trockenen Standardserums, das in einer Mischung von gleichen Teilen 10-proz. Kochsalzlösung und Glyzerin aufgelöst wird, derart, daß etwa 4 ccm dieser Lösung gerade eine Immunitätseinheit enthalten. Diese Flüssigkeit wird dann mit möglichst mannigfach abgestuften Giftmengen versetzt und den Versuchstieren unter die Haut gespritzt. Jene in Kubikzentimetern ausgedrückte Quantität der fraglichen Giftbouillon, welche, mit 1 J.-E. gemischt, gerade eben noch imstande erscheint, ein Meerschweinchen von 250 g binnen vier Tagen zu töten, stellt dann die Testgiftdosis dar, d. h. jene Giftdosis, welche zur Serumprüfung benutzt wird.

Die eigentliche Serumprüfung gestaltet sich dann außerordentlich einfach. Je eine Testgiftdosis wird mit 4 ccm der dem angegebenen Werte des Serums entsprechenden Verdünnung vermischt und Meerschweinchen von 250 g Körpergewicht unter die Haut gespritzt. Ist also z. B. das aus der Fabrik zur Untersuchung kommende Heilserum angeblich ein 100faches, so werden 4 ccm der Verdünnung 1:400, welche gerade eine Immunitätseinheit enthalten müßten, mit der Testgiftdose versetzt. Sterben die injizierten Versuchstiere innerhalb der ersten vier Tage, so besitzt das Serum nicht die angegebene Stärke, Gehen die Tiere erst innerhalb des fünften bis sechsten Tages zugrunde, so steht dasselbe knapp an der Grenze des eben noch Zulässigen, und bleiben dieselben am Leben, so ist dies ein Zeichen, daß das geprüfte Serum mindestens den von der Fabrik angegebenen Wirkungswert besitzt, also nicht zu beanstanden ist.

Nach genau dem gleichen Schema ist nun Ehrlich auch bei seinen Studien über die Neutralisationsverhältnisse der Toxine vorgegangen, nur daß natürlich hier die Titrierung viel sorgfältiger und mit einer bei weitem größeren Anzahl eingeschobener Zwischenstufen ausgeführt werden mußte, als für praktische Zwecke erforderlich erscheint.

Bei diesen Untersuchungen ist nun Ehrlich zu der Aufstellung zweier charakteristischer Grenzwerte gelangt, welchen man begegnet, wenn man eine Immunitätseinheit mit stufenweise ansteigenden Giftmengen versetzt. Der eine dieser Grenzwerte, den Ehrlich als Limes Null (L_0) bezeichnet, stellt jene Giftdose dar, welche durch die gewählte Serummenge (1 I.-E.) eben vollständig neutralisiert wird. Der andere Grenzwert hingegen, der Limes Tod (L_+), entspricht jener Toxinmenge, bei welcher trotz der Anwesenheit des Antitoxins ein solcher Giftüberschuß zugegen ist, daß der Tod des Versuchstieres eben innerhalb vier Tagen eintritt, so daß also gerade die einfach letale Giftdosis manifest wird. Wie man sieht, fällt der L_+-Wert nach dieser Definition vollkommen mit jener Giftmenge zusammen, welche als Testgiftdosis bei der Serumprüfung Anwendung findet.

L_0-Wert, L_+-Wert und einfach letale Dosis sind demnach die drei charakteristischen Größen, welche die Wirksamkeit einer Giftbouillon in ganz bestimmter und eindeutiger Weise definieren.

In welcher Beziehung stehen nun diese drei Größen zu einander? Sind dieselben voneinander unabhängig oder kann man von der einen auf die anderen schließen?

Wir haben bereits hervorgehoben, daß bei längerem Lagern der Giftlösungen eine allmähliche, oft nicht unbeträchtliche Abschwächung ihrer Wirksamkeit zu beobachten ist, welche naturgemäß in einer Zu-

nahme der einfach letalen Dosis zum Ausdruck kommt. So war dieselbe, um nur ein Beispiel zu zitieren, bei einem von EHRLICH genauer untersuchten Gifte unmittelbar nach seiner Gewinnung — d. h. 22 Tage nach der Impfung der Nährbouillon mit Diphtheriebazillen — zu 0,003 ccm gefunden worden; $^3/_4$ Jahr später betrug dieselbe bereits 0,009 ccm, war also auf das Dreifache des ursprünglichen Wertes angestiegen, während die Giftigkeit dieser Bouillon auf ein Drittel heruntergegangen war. Damit hatte der Abschwächungsprozeß in diesem Falle sein Ende erreicht, denn nach weiteren $^3/_4$ Jahren zeigte sich die Toxizität dieser Giftbouillon noch vollkommen auf der gleichen Höhe.

Im Gegensatz zu diesem Ansteigen der einfach letalen Dosis waren nun die anderen beiden charakteristischen Größen dieses Toxins von Anfang an vollkommen gleich und unverändert geblieben, und es betrug speziell die L_0-Dosis auch zu einer Zeit, wo die Toxizität bereits ihren niedersten Stand erreicht hatte, noch immer 0,31 ccm, wie zu Beginne. Da nun aber die L_0-Dosis nach ihrer Definition ein direktes Maß für das Bindungs- oder Neutralisierungvermögen der Giftbouillon gegenüber dem Antitoxin darstellt, so beweist die eben genannte Tatsache, daß dieses Bindungsvermögen des Toxins nicht mit seiner Giftigkeit abgenommen hat und daß daher diese beiden Größen, die durch die einfach letale und durch die L_0-Dosis repräsentiert werden, bis zu einem gewissen Grade voneinander unabhängig sein müssen. EHRLICH hat dieselbe Beobachtung bei einer großen Zahl von Diphtheriegiften immer wieder zu machen Gelegenheit gehabt, so daß also die Richtigkeit der eben gezogenen Schlußfolgerung keinem Zweifel unterliegen kann.

Man kann übrigens auch noch auf einem anderen Wege zu genau demselben Resultate gelangen. Vergleicht man nämlich die Anzahl der letalen Dosen, die bei Giften verschiedener Provenienz durch eine Immunitätseinheit abgesättigt werden, so findet man durchaus nicht immer die zu Beginn dieser Vorlesung angenommene Zahl 100, sondern man beobachtet oft ganz außerordentlich große Differenzen, die durch die beiden Extreme von 15 und 160 letalen Dosen genügend charakterisiert sein dürften.

Auch hieraus wird man wieder den Schluß ableiten müssen, daß Giftigkeit und Bindungsvermögen bei den Toxinen durchaus nicht parallel zu verlaufen brauchen und daß daher bei gleicher Toxizität zweier Giftlösungen deren neutralisierende Fähigkeit sehr verschieden sein kann.

Ist dies aber der Fall, dann leuchtet ein, daß unsere als Standard aufgestellte Immunitätseinheit, die ja gerade dadurch definiert wurde, daß sie 100 tödliche Dosen eines bestimmten Toxins zu neutralisieren vermochte, nur eine rein willkürlich und zufällig gewählte Größe darstellt, die eben einem einzigen, EHRLICH damals zur Verfügung stehenden Gifte gegenüber diese Bedingung erfüllt, und die jetzt, dank der geschilderten außerordentlich zuverlässigen Konservierungsmethode des Trockenserums, mit Leichtigkeit immer wieder reproduziert werden kann.

Wie haben wir uns nun diese merkwürdige Unabhängigkeit von Giftwirkung und Bindungsvermögen bei den Toxinen zu erklären?

Wir haben bereits in früheren Vorlesungen ausführlich auseinandergesetzt, daß wir allen Grund zu der Annahme haben, daß die Entgiftung des Toxins durch das Antitoxin auf einem chemischen Bindungs-

vorgange beruht, der mit der Neutralisation einer Säure durch eine Base in Parallele gesetzt werden kann. Da nun eine derartige chemische Einwirkung zweier Stoffe aufeinander ohne die Existenz besonderer aufeinander passender Atomgruppierungen kaum denkbar erscheint, so müssen wir daher, ebenso wie wir dies früher für die Komplemente und Ambozeptoren getan haben, auch für die Toxine und Antitoxine das Bestehen besonderer haptophorer Gruppen voraussetzen, mit welchen sich diese beiden Antagonisten aneinanderlagern und so zu einer inaktiven Verbindung vereinigen.

Wenn nun ein bestimmtes Toxin auch nach jahrelanger Aufbewahrung sein Bindungsvermögen noch vollkommen unverändert bewahrt hat und noch genau dieselbe L_0-Dosis aufweist wie unmittelbar nach seiner Gewinnung, so heißt das im Sinne der obigen Auseinandersetzungen nichts anderes, als daß während dieser ganzen Zeit kein Verlust an haptophoren Gruppen eingetreten sein kann, sondern daß dieser wesentliche Bestandteil des Toxinmoleküls gänzlich intakt geblieben sein muß.

Hingegen hat, wie wir gesehen haben, die toxische Wirkung der Giftbouillon schon nach $^3/_4$ Jahren eine sehr bedeutende Verminderung erfahren. Somit muß dieselbe notwendigerweise an einen anderen Atomkomplex geknüpft sein, als die antitoxinbindende Fähigkeit des Giftmoleküls, und wir gelangen daher auf Grund dieser Überlegung ganz von selbst zu der Annahme einer zweiten Gruppe, die wir als die Trägerin der Giftwirkung anzusehen haben und mit Ehrlich als die toxophore Gruppe bezeichnen wollen.

Demgemäß hätten wir also an dem Toxinmolekül eine haptophore und eine toxophore Gruppe zu unterscheiden. Nur die letztere ist es offenbar, welche bei dem Lagerungsprozeß der Giftbouillon allmählich zugrunde geht, während die haptophore Gruppe dabei, wie schon früher ausführlich begründet wurde, vollkommen intakt und bindungsfähig bleibt. Diese relativ große Unabhängigkeit der beiden charakteristischen Gruppen des Toxinmoleküls voneinander macht es wohl vollkommen begreiflich, wie es möglich ist, daß ein Gift unter Erhaltung seiner neutralisierenden Eigenschaften in eine ungiftige oder weniger giftige Modifikation übergehen kann, und die spontane Abschwächung des Diphtheriegiftes stellt sich uns demgemäß prinzipiell als ein ganz ähnlicher Vorgang dar, wie wir ihn bei der Inaktivierung der Komplemente des Blutserums anzunehmen gezwungen waren. Auch dort waren wir ja zu der Auffassung gelangt, daß die Annahme einer leicht zerstörbaren zymophoren und einer weit resistenteren haptophoren Gruppe des Komplements den beobachteten Tatsachen am besten Rechnung zu tragen gestattet, und es bilden somit die unwirksamen, ihrer zymophoren Gruppe beraubten Komplementoide ein vollkommenes Analogon zu den in Rede stehenden ungiftigen Toxinderivaten, die Ehrlich deshalb auch durch den ganz ähnlich gebildeten Namen Toxoide gekennzeichnet hat.

Unsere bisherigen Betrachtungen haben also zu dem tatsächlichen Ergebnis geführt, daß in älteren Diphtheriegiften neben dem eigentlichen Toxin noch unwirksam gewordene Abkömmlinge desselben, die sogenannten Toxoide, enthalten sind.

Nun sind natürlicherweise die Bedingungen für eine Toxoidbildung auch in ganz jungen Kulturen, und zwar wegen der erhöhten Temperatur, bei welcher dieselben gehalten werden, sogar in gesteigertem

Maße gegeben, und es ist daher nicht wunderbar, wenn man bereits bei 3—4tägigen Giften solche Toxoide hat nachweisen können. Auch diese ganz frischen Giftlösungen enthalten somit nicht reines Toxin, sondern bereits ein Gemisch desselben mit ungiftigen Substanzen, welche jedoch ebenso imstande sind, Antitoxin zu binden, wie das eigentliche Diphtheriegift. Je größer dabei die Menge dieser Toxoide ist, desto geringer muß die Zahl der letalen Dosen sein, welche in L_0, in dem Äquivalent einer Immunitätseinheit, enthalten sind, denn nach allem, was wir über die Bindungsverhältnisse von Toxin und Antitoxin bis jetzt in Erfahrung gebracht haben, müssen wir unbedingt annehmen, daß die L_0-Dosis der verschiedensten Diphtherietoxine stets die gleiche Anzahl von Bindungseinheiten repräsentiert, gleichgültig, ob diese letzteren durch giftige oder durch ungiftige Substanzen bedingt sind. Genau die gleiche Zahl von Bindungseinheiten müssen wir dann natürlich der Antitoxinmenge zuschreiben, die eine Immunitätseinheit darstellt, ganz analog. wie ja auch äquivalente Mengen von Säuren und Basen stets dieselbe Zahl von chemischen Bindungseinheiten enthalten.

Nun haben wir früher gesehen, daß das Maximum an letalen Dosen, das bis jetzt in der L_0-Dosis eines Diphtheriegiftes beobachtet wurde, 160 betrug, und daraus ergibt sich die notwendige Folgerung, daß diesem durch L_0 bezeichneten Grenzwerte stets mindestens 160 Bindungseinheiten von dem Werte einer einfach letalen Giftdosis zukommen müssen. Da jedoch, wie oben ausgeführt wurde, auch die jüngsten Diphtheriegifte bereits einen merklichen, nicht zu vernachlässigenden Gehalt an Toxoiden besitzen, so ist klar, daß auch die Zahl 160 nicht die wirkliche Menge der in einer L_0-Dosis enthaltenen Bindungseinheiten angeben kann, sondern offenbar noch zu niedrig gegriffen sein muß. Wie wir noch sehen werden, nimmt EHRLICH dementsprechend 200 als die richtige Zahl an, so daß also 1 I.-E. von einem Reingift, das vollkommen frei von Toxoiden wäre und nur aus Toxinmolekülen bestände, gerade 200 tödliche Dosen neutralisieren müßte.

Sehr interessante Beziehungen ergeben sich nun weiterhin zwischen den beiden charakteristischen Grenzwerten L_0 und L_+. Ihrer Definition nach unterscheiden sich diese beiden Giftdosen dadurch voneinander, daß beim Vermischen der L_0-Dosis mit 1 I.-E. gerade vollkommene Neutralisation eintritt, während von L_+ so viel freies Toxin übrigbleibt, daß gerade eine einfach tötliche Wirkung resultiert. In dem Gemisch von 1 I.-E. $+ L_+$ scheint somit gerade eine letale Dosis in Freiheit zu sein, und nichts wäre demgemäß plausibler als die Annahme, daß man nur nötig hätte, eine letale Dosis zu dem L_0-Werte hinzuzufügen, um zu dem L_+-Werte zu gelangen.

Dennoch wäre diese Annahme, wie sich gezeigt hat, absolut unzutreffend.

EHRLICH hat nämlich bei einer großen Zahl von Diphtheriegiften die Differenz $L_+ - L_0 = D$ bestimmt und hat gefunden, daß dieselbe nicht, wie zu erwarten gewesen wäre, eine, sondern meistens 5 bis 50 letale Dosen betrug. Nur in einem Falle war D hingegen tatsächlich annähernd gleich 1. Um also eine einzige freie letale Dosis zu erhalten, muß man unter Umständen bis zu 50 letale Dosen zu einem vollkommen neutralen Gemische von L_0 und 1 I.-E. hinzu-

fügen, eine Tatsache, die gewiß sehr auffallend ist und für Ehrlich der Ausgangspunkt eingehender weiterer Toxinstudien wurde.

Auf Grund dieser Studien ist Ehrlich nun zu einer sehr einfachen Erklärung für das eben erwähnte, anscheinend so paradoxe Phänomen gelangt, welche auf der Annahme besonderer Aviditätsverhältnisse basiert.

Nehmen wir nämlich an, daß in einer Giftbouillon neben dem Toxin noch eine andere ungiftige oder weniger giftige Substanz mit analogen haptophoren Gruppen enthalten sei, welche jedoch zu dem Antitoxin eine geringere Affinität besitzt als das Toxin, so wird ein Giftzusatz zu dem neutralen Gemische von L_0 und 1 I.-E. notwendigerweise die folgende Wirkung haben müssen: zunächst wird das neu hinzugefügte Toxin, kraft seiner größeren Avidität, diesen weniger giftigen Körper, den wir Toxon nennen wollen, aus seiner Verbindung mit dem Antitoxin verdrängen und sich selbst an seine Stelle setzen. Das Resultat davon wird also sein, daß das zugeführte Toxin aus dem Gemisch verschwindet und dafür eine äquivalente Menge des weniger giftigen Toxons in Freiheit setzt. Dieser Vorgang wird sich nun bei weiterem stufenweisen Giftzusatz so lange wiederholen, bis alles Toxon aus seiner Verbindung mit dem Antitoxin vertrieben ist. Ist dieser Punkt erreicht, dann steht natürlich dem neu hinzukommenden Toxin kein Antitoxin mehr zur Verfügung, und erst von diesem Augenblicke an beginnt die Giftwirkung manifest zu werden.

Ursprünglich hatte Ehrlich hierbei angenommen, daß es sich um eine wenig avide Modifikation des Toxins, um ein Toxoid handle, das er als Epitoxoid bezeichnete und durch Verlust der toxophoren Gruppe aus dem Toxin hervorgehen ließ. Später neigte sich jedoch Ehrlich der Auffassung zu, daß dieses „Epitoxoid“ bereits ein primäres Sekretionsprodukt des Diphtheriebazillus vorstelle, das nur durch eine geringere Giftigkeit und Avidität dem Antitoxin gegenüber von dem eigentlichen Toxin verschieden sei und das er daher, wie bereits gesagt, mit dem Namen Toxon belegte.

Die Toxone unterscheiden sich übrigens nach Ehrlich auch in qualitativer Hinsicht ganz wesentlich von den Toxinen, indem dieselben nämlich auch bei Verwendung großer Dosen die Versuchstiere niemals akut töten, sondern erst nach langer Inkubationsdauer, nach 14 Tagen oder noch später, charakteristische Lähmungserscheinungen hervorrufen. Ehrlich ist daher der Ansicht, daß die Toxone zwar in ihrer haptophoren Gruppe mit den Toxinen übereinstimmen, sich aber durch ihre toxophore Gruppe von denselben unterscheiden.

Die Gegenwart der Toxone in den Diphtheriekulturen erklärt somit, wie wir gesehen haben, in sehr plausibler Weise, woher es kommt, daß die Differenz $D = L_+ - L_0$ nicht, wie es bei einem vollkommen reinen Toxin der Fall sein müßte, nur eine einzige letale Dosis beträgt, sondern meist bei weitem größer ist.

Hingegen ist leicht einzusehen, daß die gleichzeitige Anwesenheit von Toxoiden, die entweder die gleiche (Syntoxoide) oder sogar noch größere (Prototoxoïde) Affinität zu dem Antitoxin besitzen, als das Toxin, nicht imstande ist, vergrößernd auf den Wert von D einzuwirken. Diese Vergrößerung von D über eine letale Dosis hinaus ist daher ausschließlich auf die Toxone zu beziehen und, für den Fall, daß ein Gift lediglich aus Toxin und Toxon bestehen würde, gäbe sogar D oder

richtiger D—1 ein direktes Maß für die Anzahl der in L_0 enthaltenen Toxoneinheiten ab. Denn, um von L_0 zu L_+ überzugehen, brauchten wir nach dem oben Auseinandergesetzten in diesem speziellen Falle nur so viel letale Dosen hinzuzufügen, als Toxonäquivalente zugegen sind, und noch eine letale Dosis mehr, welche eben frei bleiben und die tödliche Wirkung der Mischung $L_+ + 1$ I.-E. hervorrufen soll.

Bedeutet daher t die Zahl dieser in L_0 enthaltenen Toxonäquivalente, so haben wir

$$L_+ = L_0 + t + 1$$
$$t = L_+ - L_0 - 1 = D - 1.$$

Weit komplizierter werden die Verhältnisse natürlich, wenn neben den Toxonen und Toxinen noch Toxoide von gleicher Avidität wie das Toxin zugegen sind. Doch kann man auch in diesem Falle durch eine kleine rechnerische Überlegung die Zahl der Toxonäquivalente ermitteln, welche in einer L_0-Dosis enthalten sind. Sei nämlich A die Zahl der Bindungseinheiten, welche durch 1 I.-E. oder, was dasselbe ist, durch die L_0-Dosis repräsentiert werden — wie wir gesehen haben, ist es nach Ehrlich sehr wahrscheinlich, daß $A = 200$ gesetzt werden muß; sei ferner x die Zahl der Toxoideinheiten, y die der Toxineinheiten und schließlich z die der Toxoneinheiten, welche in der L_0-Dosis eines bestimmten Giftes enthalten sind, so haben wir also

$$L_0 = x + y + z = A\ (= 200)\ \text{Bindungseinheiten.}$$

Nun ist y, die Zahl der Toxineinheiten in L_0, leicht experimentell zu bestimmen. Sie sei beispielsweise gleich α letalen Dosen. Ferner sei D—1 zu β letalen Dosen ermittelt worden. — Da nun sowohl die Toxoide wie die Toxine zu dem Antitoxin größere Affinität besitzen als die Toxone, so werden also bei weiterem Giftzusatze zu dem neutralen Gemisch von $L_0 + 1$ I.-E. beide Arten von Substanzen imstande sein, das Toxon aus seiner Verbindung mit dem Antitoxin zu verdrängen und in Freiheit zu setzen.

Für die Verdrängung kommen nun nach obiger Gleichung von A Bindungseinheiten des Gesamtgiftes $x + y$ oder, was dasselbe ist, $A - z$ Bindungseinheiten in Betracht, da dies eben die Zahl der in L_0 enthaltenen Toxin-Toxoidäquivalente darstellt. Würde ich also etwa eine ganze L_0-Dosis, die, wie gesagt, α letale Giftdosen enthält, zu unserem neutralen Gemisch hinzufügen, so würde die darin enthaltene Menge von Toxin und Toxoid imstande sein, $A - z$-Einheiten des Toxons frei zu machen. Würde ich hingegen nur einen beliebigen Bruchteil der L_0-Dosis oder einen Bruchteil der darin enthaltenen letalen Giftdose α, also etwa $\frac{\alpha}{2}$ oder $\frac{\alpha}{3}$ zu dem Gemisch hinzusetzen, so würde die Zahl der verdrängten Toxonäquivalente nur $\frac{A - z}{2}$ oder $\frac{A - z}{3}$ betragen. Setze ich endlich nur $\frac{\alpha}{A - z}$ letale Dosen zu, so wird nur $\frac{A - z}{A - z} = 1$ Toxonäquivalent in Freiheit gesetzt werden. Um daher z-Toxoneinheiten aus ihrer Verbindung mit dem Antitoxin zu verdrängen, muß ich $\frac{\alpha z}{A - z}$ letale Dosen unserer Giftbouillon zu dem neutralen Gemisch von $L_0 + 1$ I.-E. hinzufügen. Dann bedarf es nur mehr einer einzigen weiteren letalen Dosis, um den L_+-Wert zu erreichen.

Folglich wird die gesamte zuzusetzende Toxinmenge, die erforderlich ist, um L_0 in $L_†$ zu verwandeln, $\frac{\alpha z}{A - z} + 1$ letale Dosen betragen müssen oder

$$L_† - L_0 = \frac{\alpha z}{A - z} + 1.$$

Nun ist aber $L_† - L_0 - 1$ oder $D - 1$ früher zu β letalen Dosen bestimmt worden, woraus sich die Beziehung ergibt

$$\beta = \frac{\alpha z}{A - z} \text{ oder, nach z aufgelöst,}$$

$$z = \frac{A\beta}{\alpha + \beta}\left(= \frac{200\,\beta}{\alpha + \beta}\right).$$

Nimmt man also mit Ehrlich A zu 200 Bindungseinheiten an, so kann man auf Grund dieser Formel die Zahl der Toxonäquivalente aus den bekannten Größen α und β berechnen. Da hiermit aus der oben aufgestellten Grundgleichung

$$L_0 = x + y + z = A = 200$$

sowohl y $(= \alpha)$ als z bekannt sind, so läßt sich schließlich durch eine einfache Subtraktion auch noch die Zahl der Toxoideinheiten x ermitteln und damit die Analyse der betreffenden Giftbouillon zu einem gewissen Abschluß bringen.

Mit Hilfe der eben auseinandergesetzten Methoden und Berechnungen hat nun Ehrlich eine große Zahl von Diphtherietoxinen genauer analysiert und ist hierbei zu sehr interessanten und relativ einfachen Ergebnissen über deren Zusammensetzung gelangt.

Zunächst hat sich nämlich herausgestellt, daß eine große Zahl, wenn nicht die meisten Gifte im frischen Zustand in der Tat 100 Toxinäquivalente in einer L_0-Dosis enthalten. Später, wenn bereits in größerem Umfange Toxoidbildung eingetreten ist, ist natürlich die Zahl dieser Toxinäquivalente eine bei weitem geringere, es läßt sich aber auch dann noch für die Mehrzahl der Gifte der Nachweis erbringen, daß auch in ihnen ursprünglich 100 letale Dosen vorhanden waren. Der Zerfall des Toxins und der Übergang desselben in Toxoide erfolgt nämlich entweder nach dem Prinzip der Dreiteilung, derart, daß von drei Toxinmolekülen sich zwei in Toxoide umwandeln oder, nach dem Prinzip der Dichotomie, indem die eine Hälfte des Toxins erhalten bleibt, die andere hingegen in die ungiftige Modifikation übergeführt wird.

Demgemäß steht die Zahl der in L_0 enthaltenen einfach letalen Dosen nach der spontanen Abschwächung des betreffenden Diphtherietoxins stets in einem sehr einfachen numerischen Verhältnis zu der Zahl 100 und beträgt im Falle der trichotomischen Teilung $\frac{100}{3}$, im Falle der dichotomischen Teilung $\frac{100}{2}$, eine Tatsache, die aus der beistehenden kleinen Tabelle sehr deutlich hervorgeht. Wenn man die außerordentlichen Schwierigkeiten bedenkt, welche derartigen experimentellen Arbeiten innewohnen, so wird man die Übereinstimmung der einzelnen Zahlenwerte, die sich bei den verschiedenen Giften ergeben haben, ganz überraschend groß finden.

Dreiteilung.		
Gift 1	33 × 3 =	99
Gift 2	32 × 3 =	96
Gift 3	33,2 × 3 =	99,6
Gift 4	33,4 × 3 =	100,2
Gift 8	35,7 × 3 =	107,1
Mittel:	33,4 × 3 =	100,2

Zweiteilung.		
Gift 5	47,5 × 2 =	95,0
Gift 7	54,4 × 2 =	108,8
Mittel:	50,8 × 2 =	101,6

Derartige Beobachtungen waren es nun auch, welche EHRLICH zu der bereits mehrfach erwähnten Annahme bestimmten, daß in einer L_0-Dosis bezw. in einer Immunitätseinheit gerade 200 Bindungsäquivalente enthalten seien. EHRLICH hatte nämlich ein Gift von folgenden Eigenschaften gefunden:

$L_+ = 0{,}25$ ccm = 100 letale Dosen Einfach letale Dosis = 0,0025 ccm
$L_0 = 0{,}125$ „ = 50 „ „

D = 0,125 ccm = 50 letale Dosen.

Da also die L_0-Dosis gerade 50 letale Dosen enthielt, so konnte nach den oben wiedergegebenen Erfahrungen kein Zweifel bestehen, daß es sich hierbei offenbar um ein dichotomisch abgeschwächtes Gift handelte, das somit neben den 50 Toxinäquivalenten noch ebensoviel Toxoidäquivalente enthalten mußte. Auch der Differenzwert D, der zu L_0 hinzugefügt werden mußte, um den L_+-Wert zu erreichen, hat somit neben den 50 Toxindosen noch 50 Toxoiddosen beherbergen müssen und repräsentierte daher im ganzen 100 Bindungseinheiten von größerer Avidität als die Toxone. Folglich mußten in diesem Gifte also noch 100 Toxonäquivalente vorhanden sein und die Konstitutionsformel desselben mußte daher lauten: 50 Toxoide + 50 Toxin + 100 Toxon = L_0 = 200 Bindungseinheiten. Durch spätere Untersuchungen, auf welche wir jedoch hier nicht näher eingehen können, hat dann EHRLICH die Annahme der 200 Bindungseinheiten noch fester zu stützen vermocht.

Ebenso konnte er für eine Reihe von Giften feststellen, daß auch ihr Toxongehalt zu der Zahl 100 in einfachsten Verhältnissen steht und, ähnlich wie wir dies früher für den Toxoidgehalt gesehen haben, entweder $\frac{200}{2}$, $\frac{200}{4}$, $\frac{200}{8}$ oder aber $\frac{200}{3}$ bezw. $\frac{200}{6}$ Bindungseinheiten betrug.

War es also EHRLICH bereits auf dem bisher geschilderten Wege gelungen, wichtige Aufschlüsse über die Zusammensetzung des Diphtheriegiftes zu erlangen, so hat doch eine zweite von ihm ausgearbeitete Methode gestattet, die Analyse noch ganz wesentlich zu vertiefen und noch eine Reihe weiterer interessanter Details zu enthüllen.

Wir müssen uns leider hier damit begnügen, nur eben die Grundprinzipien dieses scharfsinnigen EHRLICHschen Verfahrens in Kürze zu skizzieren.

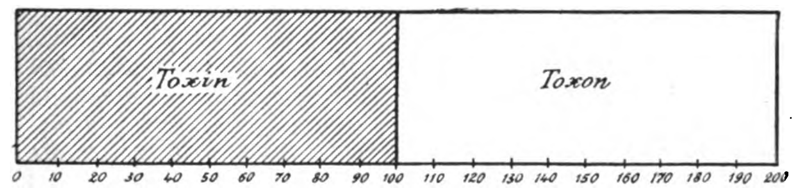
Setzt man zu einer L_0-Dosis irgend eines Diphtheriegiftes eine Immunitätseinheit Antitoxin hinzu, so ist das resultierende Gemisch physiologisch vollkommen neutral. Fügt man jedoch an Stelle einer I.-E. eine etwas geringere Antitoxinmenge, sagen wir $\frac{199}{200}$ I.-E. oder $\frac{198}{200}$ I.-E. zur L_0-Dosis hinzu, so wird die Neutralisation der Giftbouillon keine ganz vollkommene mehr sein, sondern es werden diejenigen Bestandteile derselben, welche die geringste Affinität zu dem Antitoxin besitzen, in Freiheit

bleiben müssen. Vermindert man die zugesetzte Antitoxinmenge nun immer mehr und mehr, so wird man schließlich zu einem Punkt gelangen, wo alle Toxone bereits im freien Zustande existieren, während Toxine und Toxoide noch vollkommen neutralisiert sind. Prüft man dieses Gemisch daher im Tierversuch, so wird man zwar deutliche Toxonwirkungen konstatieren können, wie spätes Auftreten von Lähmungserscheinungen, hingegen werden akute Toxinwirkungen, wie Hautnekrosen, Hydrothorax, Ascites, Rötung der Nebennieren usf. noch vollkommen fehlen.

Erst wenn man die zugesetzte Antitoxinmenge noch weiter verringert, werden nun auch Toxin- bezw. Toxoidäquivalente freibleiben müssen, und es leuchtet wohl ein, daß man auf diesem Wege zu einer vollkommen klaren und präzisen Vorstellung über die Zusammensetzung der Giftbouillon und über die relative Avidität ihrer verschiedenen Komponenten gelangen kann. Sehr wesentlich kann man sich hierbei den Überblick über die oft ziemlich verwickelten Versuchsergebnisse erleichtern, wenn man dieselben nach Ehrlichs Vorgang graphisch darstellt und dieselben zur Konstruktion eines sogenannten Giftspektrums benutzt.

In den beistehenden Figuren 8—12 sind einige solcher Giftspektren reproduziert, an welchen das eben Gesagte noch etwas näher erläutert werden soll.

Fig. 8.



Frisches Gift: aus gleichen Teilen Toxin und Toxon bestehend.

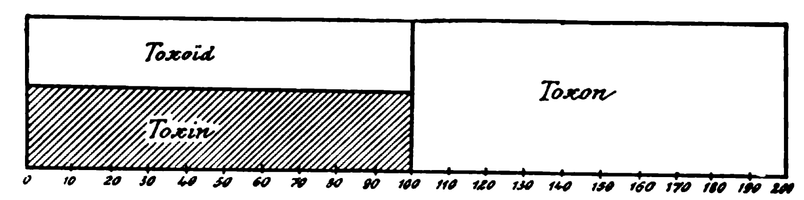
Betrachten wir Fig. 8, das Spektrum eines frischen Diphtheriegiftes von idealer Zusammensetzung, das in seiner L_0-Dosis 100 Toxin- und 100 Toxonäquivalente enthält. Auf den ersten Blick gestattet dieses Spektrum abzulesen, wie sich die Neutralisationsverhältnisse des betreffenden Giftes bei Zusatz verschiedener Antitoxinmengen zu der L_0-Dosis gestalten müssen. Setzen wir beispielsweise 150 Bindungseinheiten Antitoxin hinzu, so werden nach diesem Spektrum alle Äquivalente Toxine und außerdem noch 50 Toxoneinheiten neutralisiert, die restlichen 50 Toxoneinheiten bleiben frei. Zusatz von 100 Antitoxinäquivalenten, d. i. von $^1/_2$ I.-E. neutralisiert eben alles Toxin und läßt alles Toxon in Freiheit; 50 Antitoxinäquivalente neutralisieren nur 50 Toxineinheiten, der Rest des Toxins und das gesamte Toxon bleibt ungebunden usf.

Etwas komplizierter werden die Verhältnisse bereits, wenn, wie in Fig. 9 angedeutet ist, das von uns betrachtete Diphtheriegift der natürlichen Abschwächung unterliegt und, etwa nach dem Prinzip der Dichotomie, der Toxoidbildung anheimfällt.

Solange sich allerdings die zugesetzte Antitoxinmenge zwischen 100 und 200 Bindungseinheiten bewegt, wird, wie das Spektrum lehrt, die Neutralisation genau den gleichen Verlauf nehmen, wie bei dem

frischen Gift: alle Toxoide und Toxine werden hierbei abgesättigt und nur die entsprechenden Toxonmengen werden, je nach der Menge der hinzugefügten Antitoxinäquivalente, freibleiben. Anders, wenn wir mit dem Antitoxinzusatz unter 100 Bindungseinheiten heruntergehen.

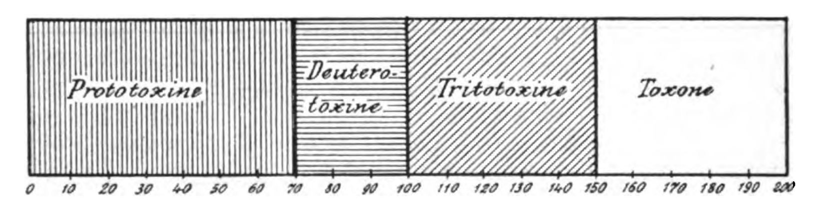
Fig. 9.



Dasselbe Gift, gealtert. Toxoidbildung dichotomisch.

Während nämlich in dieser Zone des Spektrums bei dem frischen Gifte jeder zugesetzten Antitoxineinheit eine Toxineinheit entsprach, hat sich dies Verhältnis bei dem gealterten Gift infolge der Toxoidbildung wesentlich geändert. Wie aus dem Spektrum abzulesen ist, bindet hier jedes Antitoxinäquivalent nämlich nur eine halbe Toxineinheit, gleichzeitig aber auch eine halbe Toxoideinheit.

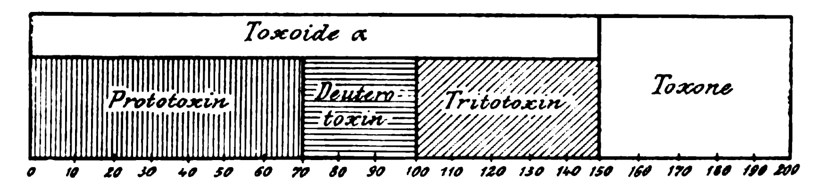
Fig. 10.



Dasselbe Gift, gealtert. Toxoidbildung, Modifikation *a*.

Noch verwickeltere Bindungsverhältnisse kommen schließlich in den Spektren 10, 11 u. 12 zum Ausdruck, welche die stufenweise Abschwächung eines komplizierter gebauten Giftes veranschaulichen. Zum besseren Verständnis sei bemerkt, daß Ehrlich auf Grund seiner eingehenden Analysen zu der Überzeugung gekommen ist, daß auch die Toxine einer Giftbouillon nicht immer einheitlicher Natur zu sein

Fig. 11.

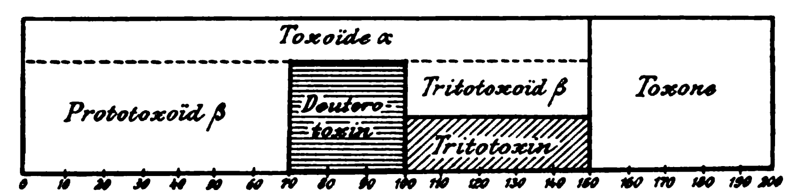


Frisches Gift, bestehend aus Proto-, Deutero- und Tritotoxin und Toxon.

brauchen, sondern ein Gemisch von Körpern verschiedener Avidität darstellen, welche er je nach dem Grade derselben als Proto-, Deutero- und Tritotoxine unterscheidet. Jede dieser verschiedenen Arten von

Toxinen besteht dabei selbst wieder aus zwei Modifikationen, einer leicht in Toxoide übergehenden α-Modifikation und einer resistenteren β-Modifikation, die jedoch, wie Fig. 12 lehrt, ebenfalls mit der Zeit wenigstens teilweise in Toxoide umgewandelt werden kann.

Fig. 12.



Weitere Abschwächung desselben Giftes. Toxoïdbildung, Modifikation β.

Diese wenigen Andeutungen dürften wohl hinreichen, um die Interpretation obiger Giftspektra zu ermöglichen und um darzutun, wie außerordentlich komplizierte Verhältnisse durch dieselben in relativ einfacher und übersichtlicher Weise dargestellt werden können.

Wir können dieses höchst interessante Kapitel nicht verlassen, ohne darauf hingewiesen zu haben, daß in der jüngsten Zeit von maßgebender Seite gewisse Einwendungen gegen diese Deutung erhoben worden sind, welche Ehrlich seinen ausgedehnten toxinanalytischen Experimenten hat zuteil werden lassen. Bereits in einer früheren Vorlesung, bei Besprechung der quantitativen Bindungsverhältnisse zwischen Antigenen und Antikörper, haben wir Gelegenheit genommen, hervorzuheben, daß manche der beobachteten Tatsachen einer doppelten Erklärung zugänglich erscheinen.

Entweder kann man nämlich in solchen Fällen annehmen, daß die Affinität zwischen Antigenen und Antikörpern eine so große ist, daß eine vollkommene und für unsere Untersuchungsmethoden restlose Vereinigung derselben erfolgt — dann muß man eben zur Erklärung der in Rede stehenden Tatsachen eine Vielheit von Antigenen supponieren, wie dies z. B. v. Dungern für gewisse präzipitable Substanzen, Ehrlich für die giftigen und ungiftigen Bestandteile der Diphtheriebouillon getan hat. Oder aber man kann die Affinität zwischen Antigenen und Antikörpern als eine relativ geringe betrachten, in welchem Falle dann die Vereinigung derselben nur sehr unvollständig erfolgen würde, derart, daß neben dem Reaktionsprodukt stets noch mehr oder minder erhebliche Mengen der beiden reagierenden Stoffe im freien Zustande vorhanden wären. Das quantitative Verhältnis zwischen diesen drei koexistierenden Substanzen, den Antigenen, Antikörpern und der inaktiven Verbindung beider, würde in diesem Falle durch das Guldberg-Waagesche Gesetz der Massenwirkung geregelt erscheinen.

Von diesem Gesichtspunkt aus haben nun Arrhenius, der bekannte physikalische Chemiker, und Madsen, ein ehemaliger Schüler Ehrlichs, die Bindungsverhältnisse zwischen dem Tetanolysin und dem Tetanusantitoxin eingehend studiert und sind auf Grund ihrer Untersuchungen zu folgender Auffassung dieses Neutralisierungsvorganges gelangt.

Toxin und Antitoxin verhalten sich bei ihrer Mischung ganz ähnlich, wie etwa Ammoniak bei seiner Neutralisation durch eine schwache Säure, z. B. durch Borsäure. Die Reaktion zwischen Toxin und Anti-

toxin verläuft dabei derart, daß eine Molekel des Toxins mit einer Antitoxinmolekel zu zwei Molekeln der neutralen Verbindung zusammenzutreten scheint und daß der dementsprechenden Formulierung des Massenwirkungsgesetzes:

$$\frac{\text{Freies Toxin} \times \text{Freies Antitoxin}}{(\text{Neutrale Verbindung})^2} = K = 0.115$$

mit ganz überraschender Genauigkeit entsprochen wird.

Die eben zum Vergleich herangezogene Parallele mit der Neutralisation von Ammoniak durch Borsäure hat nun eine tiefergehende Bedeutung, als man vielleicht auf den ersten Blick hin anzunehmen geneigt sein könnte. Wie viele andere anorganische Substanzen ist nämlich Ammoniak imstande, das Hämoglobin aus den roten Blutkörperchen zum Austritt zu bringen, also hämolytisch zu wirken, und diese Fähigkeit wird durch die Neutralisation mit Borsäure aufgehoben. Das Ammoniak entspricht somit vollkommen einem Toxine, die Borsäure dem Antitoxin, und Arrhenius und Madsen haben daher die Neutralisation der hämolytischen Wirkung des Ammoniaks durch diese schwache Säure in genau der gleichen Weise quantitativ verfolgt, wie die Bindungsverhältnisse zwischen Tetanolysin und Antitoxin. Das Ergebnis war eine vollkommene Übereinstimmung beider Prozesse bis in das kleinste Detail, und der einzige Unterschied, der zwischen dem Verlauf der Reaktion in den beiden Fällen aufgefunden werden konnte, betraf den Wert der Reaktionskonstante K, welcher für Ammoniak und Borsäure 1,02, für das Tetanolysin hingegen 0,115 betrug.

Die beiden genannten Forscher bedienen sich zur graphischen Darstellung ihrer Versuchsergebnisse eines etwas anderen Verfahrens als Ehrlich. Beistehende Figur veranschaulicht die Neutralisationsverhältnisse von Borsäure und Ammoniak. Die Abszisse gibt hierbei die Anzahl der Säureäquivalente an, welche zu einem Äquivalent Ammoniak behufs Neutralisation der hämolytischen Wirkung hinzugefügt werden, die Ordinaten hingegen repräsentieren (in zehnfach vergrößertem Maßstabe) die entsprechenden hierbei frei bleibenden, also noch hämolytisch wirksamen Ammoniakmengen.

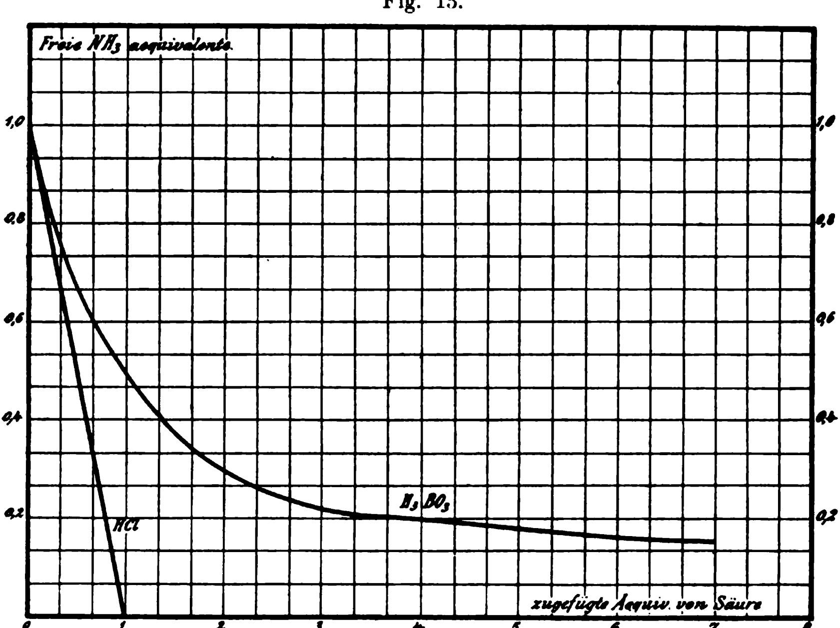
Die gerade Linie, welche die hierdurch entstehende Kurve in ihrem Anfangspunkt tangiert, stellt die Neutralisation einer starken Säure durch eine starke Base, also etwa von Salzsäure und Ammoniak dar, bei welcher die Vereinigung zwischen den beiden Komponenten praktisch eine vollständige ist, proportional der zugesetzten Säuremenge erfolgt und daher beendet erscheint, wenn die letztere den Wert von einem Äquivalent erreicht hat.

Hingegen bleiben bei der Neutralisation durch Borsäure selbst dann noch relativ große Ammoniakmengen im freien Zustand übrig, wenn die zugesetzte Säuremenge ein hohes Vielfaches der vorhandenen gesamten Ammoniakmenge beträgt.

Dabei zeigt nun eine genauere Betrachtung dieser Kurve, daß der neutralisierende Wert eines Säureäquivalentes gegen das Ende der Kurve zu immer mehr und mehr abnimmt. Während zum Beispiel das erste Borsäureäquivalent **50** % des vorhandenen Ammoniaks absättigt, neutralisiert das zweite nur mehr 66,7—50 = **16,7** %, das dritte 75—66,7 = **8,3** %, das vierte 80—75 = **5** %, was natürlich nur ein anderer Ausdruck für die Tatsache ist, daß sich diese Kurve mit wachsender Abszisse immer mehr und mehr abflacht.

Würde man nun, so meinen Arrhenius und Madsen, für die Analyse des Ammoniaks als Hämolysin die Ehrlichsche Darstellungsweise gewählt haben und das Toxinspektrum des Ammoniaks konstruiert haben, so würde man also annehmen müssen, daß die erste, durch ein Borsäureäquivalent neutralisierte Giftmenge dreimal so toxisch wäre wie die zweite, diese wieder doppelt so toxisch als der dritte Betrag usf. Mit anderen Worten, man würde zu der paradoxen Annahme gelangen, daß Ammoniak kein einfacher Körper sei, sondern ein Gemisch aus mehreren, verschieden giftigen Bestandteilen, deren Toxizitäten in den einfachen Verhältnissen von 30:10:5:3 = (50:16,7:8,3:5) zu einander stehen müßten. Dabei würde das Toxin mit der größten chemischen Affinität zuerst durch die Borsäure neutralisiert werden, also ein Prototoxin darstellen, dem dann ein Deuterotoxin und Tritotoxin usw. folgen würde, bis zum Schluß die Körper schwächster Avidität, die Toxone, übrigbleiben.

Fig. 13.



Neutralisation von NH_3 durch HCl und H_3BO_3 nach Arrhenius und Madsen.

Auf Grund dieser Überlegungen nehmen daher die beiden Forscher an, daß es sich wohl auch bei den von Ehrlich untersuchten Diphtheriegiften um ähnliche Verhältnisse gehandelt haben dürfte, wie bei der Neutralisation von Ammoniak und Borsäure oder von Tetanolysin und Antitoxin und daß daher die komplizierten Befunde Ehrlichs nicht der Ausdruck einer Vielheit von Giften und Giftmodifikationen sei, sondern nur die natürliche Folge davon, daß Toxin und Antitoxin nur mit schwachen Affinitäten aufeinander reagieren, wobei das klare Neutralisationsbild noch durch die relativ leichte Zersetzlichkeit des Diphtheriegiftes getrübt werde.

Ehrlich hat nun zu dieser Auffassung von Arrhenius und Madsen bereits Stellung genommen. Bezüglich des Tetanolysins gibt Ehrlich ohne weiteres zu, daß dasselbe nur schwache Affinität zu dem Antitoxin besitzt. Hat er doch selbst bereits vor vielen Jahren

durch einen schönen Versuch zeigen können, wie gering das Vereinigungsbestreben zwischen Tetanustoxin und -antitoxin ist, indem er feststellte, daß bei einem wenig konzentrierten Serumgiftgemisch die Wirkung des Serums 40mal so groß sein kann, wenn man dasselbe zwei Stunden stehen läßt, als wenn man es sofort nach der Mischung zur Injektion der Versuchstiere benutzt.

Für das Tetanolysin könnten also die Betrachtungen von Arrhenius und Madsen zutreffend sein, wenn immerhin auch hervorgehoben werden muß, daß deren Annahme, sie hätten in dem von ihnen verwendeten Toxin ein reines unzersetztes Gift in Händen gehabt, als durchaus unsicher bezeichnet werden muß, da gerade das Tetanusgift außerordentlich viel labiler ist als das Diphtheriegift und schon nach mehrstündigem Stehen seiner wässerigen Lösung vollkommen unwirksam werden kann.

Ganz anders liegen hingegen die Verhältnisse nach Ehrlich bei dem Diphtheriegift. Hier ist die Affinität zu dem Antitoxin eine bei weitem höhere, derart, daß die in der Prüfungstechnik vorgeschriebene Bindungsdauer von 15 Minuten sicher schon überflüssig lang ist. In einem speziellen, besonders günstig und einfach liegenden Falle hat dann Ehrlich zeigen können, daß die Absättigung des Diphtheriegiftes durch das Antitoxin genau in gleicher Weise erfolgte, wie die einer starken Säure durch eine starke Base, so daß also der Verlauf der Neutralisation, nach Arrhenius und Madsen kurvenmäßig aufgetragen, durch eine gerade Linie und nicht durch eine Bogenlinie dargestellt wurde*).

Ebensowenig wie man somit die Ergebnisse der Neutralisation von Borsäure und Ammoniak auf jede beliebige Kombination von Säure und Base übertragen kann, ebensowenig kann man nach Ehrlich die am Tetanolysin gewonnenen Erfahrungen insgemein auf die gesamte Toxinlehre beziehen. Man wird eben Toxine, welche mit schwachen Affinitäten zu ihrem Antitoxin ausgestattet erscheinen, von den avideren Giften unterscheiden müssen und wird damit zugeben müssen, daß der Neutralisationsverlauf in verschiedenen Fällen einen ganz verschiedenen Typus aufweisen kann.

Für das Diphtheriegift hält also Ehrlich nach wie vor an der Richtigkeit seiner im Verlauf dieser Vorlesung ausführlich dargelegten Anschauungen fest.

Neuerliche Untersuchungen von v. Dungern und Sachs haben übrigens zur Evidenz erwiesen, daß weder bei dem Tetanusgift noch bei dem Diphtheritoxin von einer einheitlichen Substanz, die sich mit dem Antitoxin nach dem Borsäure-Ammoniak-Schema vereinigen würde, die Rede sein kann, und haben damit der Betrachtungsweise von Arrhenius und Madsen die wichtigste Grundlage entzogen.

Literatur.

Ehrlich, Wertbemessung des Diphtherieheilserums, Klin. Jahrb., 1897, Bd. VI; Fischer, Jena 1897.

Ders., Zur Kenntnis der Antitoxinwirkung, Fortsch. d. Mediz., 1897, Bd. XV; Deutsche med. Wochenschr., 1898, Bd. XXIV, No. 38; Berlin. klin. Wochenschr., 1903, No. 35—37; Münchn. med. Wochenschr., 1903, No. 33 u. 34.

Arrhenius u. Madsen, Zeitschr. f. physikal. Chemie, 1903, Bd. XLIV, H. 1.

Aschoff, Ehrlichs Seitenkettentheorie etc., Fischer, Jena 1902.

Oppenheimer in Kolle-Wassermanns Handbuch der pathogenen Mikroorganismen: die Bakteriengifte.

*) Dasselbe gilt nach Untersuchungen von Kyes auch für das Schlangengift und sein Antitoxin.



XV. Ehrlichs Seitenkettentheorie.

Wir haben bis jetzt eine große Zahl verschiedenartiger Tatsachen kennen gelernt, welche die Entstehung der Antikörper, ihre chemische Natur und Eigenart, ihre qualitativen und quantitativen Beziehungen zu den entsprechenden Antigenen usw. betreffen, ohne daß wir im großen und ganzen den Boden der rein beschreibenden Darstellung bisher verlassen und die Frage nach dem inneren Zusammenhang aller dieser merkwürdigen Tatsachen aufgeworfen hätten.

Diese Frage, soweit es überhaupt heute möglich erscheint, zu beantworten, die Beziehungen aufzudecken, welche zwischen der Produktion der Antikörper und anderen physiologischen oder pathologischen Vorgängen des tierischen Organismus bestehen, die Gesetzmäßigkeiten, welche in den uns bisher bekannt gewordenen Tatsachen verborgen liegen, zu enthüllen, mit einem Wort, eine Theorie der Antikörperproduktion zu entwickeln, soll die Aufgabe dieser Vorlesung sein.

Nun verdanken wir fast alles, was an klaren und präzisen Vorstellungen hierüber vorliegt, dem spekulativen Scharfblicke und experimentellen Genie Ehrlichs, der seit etwa sechs Jahren mit unermüdlichem Eifer bemüht ist, seinen Anschauungen über das Wesen der Antikörperproduktion ein breites wissenschaftliches Fundament zu geben und dieselben an allen bekannt gewordenen Tatsachen zu prüfen. Man kann wohl mit gutem Rechte behaupten, daß neben diesem großartigen Erklärungsversuche Ehrlichs, der allgemein unter dem Namen der Seitenkettentheorie bekannt geworden ist, die spärlich geäußerten anderweitigen Hypothesen kaum in Betracht kommen, da keine von ihnen auch nur im entferntesten auf ein ähnlich großes Tatsachenmaterial gestützt erscheint und — was vielleicht noch wichtiger ist — da keine von ihnen sich in dieser kurzen Zeit so außerordentlich fruchtbar erwiesen hat, wie die Ehrlichsche Theorie. Denn wir wissen ja heute, daß alle Theorien und Hypothesen, selbst in den exakten Wissenschaften, in Physik und Chemie, stets nur als Bilder und Gleichnisse aufgefaßt werden dürfen, die sich der Wahrheit nur bis zu einem gewissen Grade annähern und die ihren Zweck erfüllen, wenn sie ein großes Tatsachengebiet zu überschauen gestatten und neue Tatsachen finden helfen. Nach beiden Richtungen aber hat sich die Ehrlichsche Seitenkettentheorie bis heute so sehr bewährt, wie wenige andere Hypothesen, und so ist es denn nicht verwunderlich, wenn eine theoretische Erörterung über das Wesen der Antikörperproduktion derzeit kaum etwas anderes bringen kann, als eine möglichst objektive Darlegung dieser Theorie.

Um jedoch dieser Aufgabe gerecht zu werden, müssen wir zunächst etwas weiter ausholen.

Wir haben gesehen, daß eine ganze Reihe von Stoffen pflanzlicher und tierischer Provenienz, welche zum Teil imstande sind, typische Giftwirkungen hervorzurufen, zum Teil aber auch derartiger giftiger Eigenschaften im gewöhnlichen Sinne entbehren, bei ihrer Einverleibung in den Tierkörper zur Antikörperproduktion Veranlassung geben, also als Antigene fungieren. Was die chemische Natur dieser Antigene betrifft, so fanden wir, daß dieselben entweder den Eiweißkörpern zuzurechnen sind oder aber zu jener großen Gruppe von bisher unerforschten Substanzen gehören, an denen die tierischen und pflanzlichen Gewebe so reich zu sein scheinen und zu welcher auch die Fermente gezählt werden müssen.

Nun hat man sich natürlich in ausgedehntem Maße mit der Frage beschäftigt, ob nicht auch Gifte von bekannter chemischer Konstitution, besonders Alkaloide und Glykoside, Antikörper zu produzieren vermögen. Wie wir gleich hinzusetzen wollen, durchweg mit negativem Erfolge. Zwar hat Pohl vor wenigen Jahren mitgeteilt, daß es ihm gelungen sei, gegen Solanin zu immunisieren, und kürzlich erst hat Hirschlaff über die Herstellung eines Antimorphinserums berichtet; es haben jedoch sorgfältige Nachprüfungen, die von verschiedenster Seite angestellt wurden, zur Evidenz erwiesen, daß diese Angaben sämtlich auf Irrtümern beruhen, so daß also bis heute keine einzige chemisch gut definierbare Substanz bekannt geworden ist, welche als Antigen zu fungieren vermöchte. Alles in allem macht es somit ganz den Eindruck, als ob diesem eigentümlichen Verhalten der verschiedenen Giftstoffe ein allgemeines Gesetz zugrunde läge, und Ehrlichs Verdienst ist es, dieses in den Tatsachen verborgen liegende Gesetz zuerst erkannt, ausgesprochen und gedeutet zu haben.

Erinnern wir uns an die Anschauungen, welche wir in einer der ersten Vorlesungen über Giftwirkung und Giftverteilung im Organismus gewonnen haben. Wir waren daselbst auf Grund mannigfacher Tatsachen und Erwägungen zu dem Ergebnis gelangt, daß die Lokalisation der Giftstoffe am Orte ihrer Wirkung durch zweierlei verschiedene Arten von Kräften erfolgen kann. Einmal durch physikalische Kräfte, entsprechend den Löslichkeitsverhältnissen des betreffenden Giftes in gewissen fettartigen, lipoiden Zellbestandteilen, welche den wässerigen Körperflüssigkeiten dasselbe in ganz ähnlicher Weise entreißen, wie etwa der Äther beim Stas-Ottoschen Giftermittlungsverfahren. In diesem Falle sind also die Gifte in den betreffenden Gewebslipoiden einfach gelöst enthalten, ohne irgend eine innigere Verbindung mit gewissen Zellbestandteilen einzugehen, eine Tatsache, die am besten daraus zu entnehmen ist, daß es nur eines geeigneten, aber sonst chemisch vollkommen indifferenten Lösungsmittels bedarf, um dieselben aus den Zellen wieder in Freiheit zu setzen und zu extrahieren.

Hingegen waren wir für eine Reihe anderer Gifte zu der Auffassung gelangt, daß ihre Aufspeicherung in den empfindlichen Geweben direkt auf chemische Affinitäten zurückzuführen sein dürfte, wobei es zu einer Bindung dieser Giftstoffe an bestimmte Zellelemente kommt, welche meist eine so feste ist, daß deren Extraktion mittels indifferenter Lösungsmittel erfolglos bleibt.

Dabei stellte sich heraus, daß die meisten Gifte bekannter chemischer Konstitution, speziell Alkohole, Alkaloide, Glykoside usw. zu der ersteren Gruppe gerechnet werden müssen, deren Lokalisation, wie gesagt, auf rein physikalischem Wege

erfolgt, während die Toxine und toxinähnlichen Gifte der zweiten Gruppe angehören, also durch chemische Kräfte in den empfindlichen Organen gebunden und festgehalten werden.

Durch die Bekanntschaft mit den verschiedenartigen Cytolysinen, welche wir anläßlich der Besprechung der Antikörper zu machen Gelegenheit hatten, hat sich nun der Kreis jener giftigen Substanzen, die durch besondere chemische Affinitäten zu Gewebselementen ausgezeichnet erscheinen, noch ganz wesentlich erweitert. Gerade bei diesen Cytolysinen tritt nämlich der Charakter der chemischen Bindung zwischen dem Gift und den empfänglichen Zellelementen in ganz außerordentlich deutlicher Weise zutage, da derselbe hier nur als ein Spezialfall der allgemeinen Beziehungen erscheint, welche zwischen Antikörpern und Antigenen bestehen.

Demgemäß können wir also das Verhalten der beiden Gruppen von Giften in bezug auf ihre Fähigkeit, Antikörper zu erzeugen, auch in folgender Weise charakterisieren.

Von jener großen Zahl von Giften, deren chemische Konstitution genau bekannt ist und deren Lokalisation in den Geweben der empfindlichen Organe durch physikalische Kräfte erfolgt, ist kein einziges imstande, als Antigen zu fungieren und die Bildung von Antitoxinen im Tierkörper auszulösen. Alle wirklichen Antigene gehören dagegen zu jener zweiten Gruppe von Giften bezw. giftähnlichen Stoffen, von welchen wir mit mehr oder minder großer Wahrscheinlichkeit annehmen dürfen, daß sie auf Grund chemischer Affinitäten zu gewissen Zellbestandteilen in den betreffenden Organen gespeichert werden.

Bei dieser Formulierung der beobachteten Tatsachen tritt, wie man sieht, die innige Beziehung, welche zwischen der Art der Giftspeicherung und der antigenen Funktion der betreffenden Substanzen zu bestehen scheint, sehr markant hervor, und es wird hiernach wohl begreiflich und berechtigt erscheinen, wenn EHRLICH gerade auf diese Beziehung das größte Gewicht legt und in derselben den Ausdruck eines allgemeinen Gesetzes sieht, das man etwa in folgender Weise aussprechen könnte:

Nur solche Substanzen, welche vom Zellprotoplasma chemisch gebunden werden, sind fähig, zur Bildung von Antikörpern Veranlassung zu geben.

Natürlich ist damit durchaus noch nicht gesagt, daß nun auch alle chemischen Substanzen, welche diese Bedingung erfüllen, imstande sein müssen, als Antigene zu fungieren; die anorganischen Ätzmittel, welche ihre deletäre Wirksamkeit ja gerade auf Grund ihrer chemischen Affinitäten entwickeln, ohne jemals zur Bildung von Antikörpern zu führen, sind im Gegenteil der beste Beweis dafür, daß hierzu noch besondere andere Eigenschaften erforderlich sind, auf die wir noch später zurückzukommen haben.

Nun haben wir bereits bei wiederholten Gelegenheiten auseinandergesetzt, daß wir an den Toxinen und anderen Antigenen die Existenz besonderer haptophorer Gruppen annehmen müssen, welche deren chemische Verbindung mit ihren respektiven Antikörpern vermitteln. Eine ganz analoge Annahme werden wir somit auch für die Verbindung der Toxine mit den empfänglichen Zellelementen machen dürfen, so daß wir also zu der Aufstellung zweier verschiedener haptophorer Gruppen an

dem Toxinmolekül kämen, einer Gruppe für die Zellrezeptoren und einer anderen für die Antikörper. Es gestattet jedoch die folgende Überlegung, diese Annahme noch wesentlich zu vereinfachen.

Das Antitoxin ist imstande, die Gewebe vor der Einwirkung des Giftes zu schützen, indem es sich mit dem Toxin zu einer ungiftigen Verbindung zusammenlagert. Die einfachste Auffassung, die man sich von diesem Vorgang bilden kann, ist nun natürlich die, daß sich das Antitoxin direkt an jene Gruppe des Toxins anlagert, welche sonst mit den Geweben in Verbindung getreten wäre und auf diese Weise deren schädliche Einwirkung verhindert. Dann fallen aber naturgemäß die beiden supponierten haptophoren Gruppen des Toxinmoleküls in eine einzige zusammen, die dann eben mit den beiden Arten von Rezeptoren, denen der Zellen und denen des Antitoxins, in Verbindung treten kann.

Schließt man sich nun dieser gewiß außerordentlich plausiblen Anschauung an, so ergibt sich mit Notwendigkeit sofort eine weitere überaus wichtige Konsequenz.

Wir haben früher gesehen, daß die Beziehungen der Antigene zu den Antikörpern, speziell der Toxine zu den Antitoxinen, streng spezifische sind und haben zur Erläuterung dieser Tatsache den vielgebrauchten FISCHERschen Vergleich herangezogen, nach welchem diese beiden Substanzen mit ihren haptophoren Gruppen so zu einander passen, wie der Schlüssel zu einem kunstvoll gearbeiteten Schlosse. Da nun aber die haptophore Gruppe des Toxins nach unseren obigen Auseinandersetzungen sowohl mit der haptophoren Gruppe des Antitoxins wie mit den Zellrezeptoren in Verbindung zu treten vermag, so folgt daraus, daß diese beiden Arten von Atomkomplexen den gleichen Bau besitzen müssen, gerade so wie zwei verschiedene Schlüssel, die ein und dasselbe Schloß zu sperren vermögen, in der Form und in den Zacken ihres Bartes übereinstimmen müssen.

Antitoxin und giftempfindliche Zellen besitzen somit haptophore Gruppen von gleicher Struktur, die für die Verbindung mit dem Toxin bestimmt sind.

Von diesem Standpunkte aus bedarf es nun nur noch eines kleinen Schrittes, um zu jener Annahme zu gelangen, welche den Kern der EHRLICHschen Hypothese ausmacht.

EHRLICH nimmt nämlich an, daß die genannten beiden haptophoren Gruppen, diejenigen des Toxins und die der Zellen, nicht nur ihrer Struktur nach miteinander identisch sind, sondern auch direkt genetisch miteinander zusammenhängen, indem nämlich die Antitoxine nach seiner Auffassung nichts anderes darstellen, als freie, von ihrer Mutterzelle abgelöste oder abgestoßene Rezeptoren. Der einzige Unterschied, der hiernach zwischen den Antitoxinen und den Rezeptoren besteht, liegt darin, daß die letzteren sich noch in Zusammenhang mit ihren Mutterzellen befinden, die ersteren jedoch diesen Zusammenhang bereits aufgegeben haben und in den Körperflüssigkeiten gelöst sind. Nach der Ausdrucksweise v. BEHRINGS: Dieselbe Substanz im lebenden Körper, welche, in der Zelle gelegen, Voraussetzung und Bedingung einer Vergiftung ist, da sie das Toxin an dieselbe fesselt, wird Ursache der Heilung, wenn sie sich in der Blutflüssigkeit befindet und das daselbst vorhandene Toxin durch seine Bindung und Neutralisation verhindert, an die empfänglichen Zellen heranzutreten.

Nach einem äußerst treffenden Vergleich von WEIGERT verhält sich demnach das Antitoxin ganz ähnlich wie ein kunstgerecht angebrachter Blitzableiter, der den Blitz von einem Gebäude fernhält, während dieselbe Eisenmasse, unrichtig verteilt, das gerade Gegenteil davon bewirken und den Blitz direkt in das betreffende Gebäude anlocken kann.

Diese Hypothese EHRLICHS verbreitete mit einem Schlage helles Licht über ein Problem, das von Anfang an die Immunitätsforscher ganz besonders beschäftigt hatte und das bis dahin als eines der dunkelsten und rätselhaftesten gegolten hatte: das Problem der Spezifität der Antikörper. Wie man sieht, ist die Lösung dieses Problems nach EHRLICHS Hypothese eine verblüffend einfache und fast selbstverständliche.

Wenn nämlich die Antikörper, speziell die Antitoxine, nur freigewordene Rezeptoren sind, welche, solange sie noch mit ihren Mutterzellen in Zusammenhang stehen, deren Giftempfindlichkeit bedingen, so ist es ganz klar, daß dieselben auch nach ihrer Abstoßung noch ebenso wie früher befähigt sein müssen, die entsprechenden Toxine zu binden; und da die betreffenden Rezeptoren im sessilen Zustande eben nur imstande sind, ein bestimmtes, mit geeigneter haptophorer Gruppe versehenes Toxin zu verankern, so gilt dasselbe auch für die freigewordenen Rezeptoren, für die Antitoxine und Antikörper im allgemeinen. *Die Spezifität der Antikörper ist mit anderen Worten nur eine direkte Folge der spezifischen Giftempfindlichkeit bezw. Affinität der betreffenden Körperzellen.*

Nur ein Punkt dieser EHRLICHschen Hypothese bedarf noch einer näheren Erläuterung. Man muß sich nämlich naturgemäß die Frage vorlegen, wodurch denn eigentlich dieser Abstoßungsvorgang der Rezeptoren bedingt wird, der zur Entstehung der Antikörper führt, welcher Art dieser Prozeß ist und wie es kommt, daß bei der Immunisierung gerade immer nur diejenigen Rezeptoren in Freiheit gesetzt werden, welche zu den hierbei einverleibten Antigenen in spezifischen Beziehungen stehen. Auch auf diese Fragen hat EHRLICH eine sehr befriedigende Antwort gefunden, welche aufs innigste mit seinen Anschauungen über die Funktionsweise des Zellprotoplasmas in Zusammenhang steht.

Bereits in seiner mehrfach zitierten Schrift über das Sauerstoffbedürfnis des Organismus, also vor fast 20 Jahren, hat EHRLICH hierüber folgende Vorstellungen entwickelt. Jedes funktionierende Protoplasma besitzt einen außerordentlich komplizierten chemischen Aufbau, an welchem sich eine große Anzahl von funktionell durchaus nicht gleichwertigen Atomkomplexen beteiligt. Da wir die überaus mannigfaltigen Leistungen des lebenden Protoplasmas ohne Zweifel als Ausdruck seiner chemischen Organisation ansehen müssen, so werden wir bestimmten derartigen Atomkomplexen auch bestimmte Funktionen zuzuschreiben haben, ganz ähnlich wie etwa bei gewissen organischen Farbstoffen, deren Farbcharakter an bestimmte Atomgruppen geknüpft erscheint, während andere Gruppen in dieser Beziehung indifferent erscheinen. So ist, um ein von EHRLICH angeführtes Beispiel hier zu zitieren, beim Phenolazobenzol nur die Azogruppe und die Hydroxylgruppe für dessen Farbnatur von Bedeutung.

$$C_6H_5—N = N—C_6H_4—OH$$

„Wird eine dieser Gruppen zerstört oder modifiziert, etwa die Azogruppe in die Hydrazogruppe umgewandelt oder etwa das Hydroxyl durch Ätherifizierung seiner salzbildenden Eigenschaften beraubt, so geht hierdurch auch der farbige und färberische Charakter verloren. Im Gegensatz hierzu ist in den substituierten Azophenolen, in denen eine oder mehrere Wasserstoffgruppen des Benzolkerns durch irgendwelche Gruppen ersetzt sind (Alkoholreste, Nitrogruppe, Cl, Br, NO_2, COOH, HSO_3 etc.) der farbige Charakter erhalten.“

Überträgt man diese allgemein bekannten chemischen Tatsachen auf das Protoplasma, so wird man also mit EHRLICH annehmen dürfen, daß dasselbe gewisse Atomkomplexe von besonderer Struktur enthält, welche dessen jeweilige spezifische und eigenartige Zelleistungen bedingen und daß neben diesen Atomkomplexen, die EHRLICH als Leistungskern des Protoplasmas bezeichnet, noch andere Gruppen, „Seitenketten“ vorhanden sind, welche zwar für diese spezifischen Zellfunktionen von untergeordneter Bedeutung sind, aber für die allgemeinen nutritiven Vorgänge, für die Assimilation und Verbrennung der Nahrungsstoffe in erster Linie in Betracht kommen.

Nun besteht die Assimilation der Nahrungsstoffe, wie schon der Name anzeigt, offenbar in einer Aufnahme dieser letzteren in das chemische Gefüge des Protoplasmas; mit anderen Worten, die Nährstoffe werden von den Zellen gebunden und diese Bindung muß nach EHRLICH als eine chemische angesehen werden. So kann man z. B. die Zuckerreste den Zellen nicht einfach mit Wasser entziehen, sondern muß dieselben erst durch verdünnte Säuren abspalten, um sie in Freiheit zu setzen.

Nun setzt aber eine solche chemische Verankerung, wie jede Synthese, das Vorhandensein zweier bindender Gruppen von maximaler chemischer Verwandtschaft voraus, die aufeinander eingestellt sind. Die in den Zellen gelegenen nährstoffbindenden Atomgruppen belegt EHRLICH mit dem uns bereits bekannten Namen der Rezeptoren, welchen er die betreffenden bindungsfähigen Atomkomplexe des Nahrungsmoleküls als haptophore Gruppen gegenüberstellt, so daß also die Assimilation der Nahrungsstoffe hiernach auf genau das gleiche Schema gebracht erscheint, wie die Bindung der Toxine an das giftempfindliche Protoplasma.

In der Tat sieht EHRLICH in diesem letzteren Vorgange nur einen besonders gearteten, speziellen Fall des allgemeinen Assimilationsprozesses, und es stellen daher die Toxine nach seiner Auffassung Substanzen dar, welche, ohne Nahrungsstoffe zu sein, doch zufälligerweise analoge haptophore Gruppen besitzen, wie diese und welche daher auch nach dem gleichen Mechanismus verankert werden. Die Toxine wären hiernach gewissermaßen verdorbene, schädliche Nahrungsstoffe, eine Anschauung, die um so plausibler wird, wenn man bedenkt, daß ja in der Tat eine Reihe wirklicher Nahrungsstoffe wie das Kasein oder gewisse Serumeiweißkörper imstande sind, nach Art der Toxine als Antigene zu fungieren und Antikörper zu erzeugen, wenn sie direkt, ohne vorhergehende Präparation durch die Verdauungssäfte, an gewisse Zellterritorien herantreten.

Während nun aber die eigentlichen, für die Ernährung der Zelle bestimmten Substanzen bald nach ihrer Verankerung der Spaltung und Verbrennung zugeführt werden, wodurch die betreffenden Rezeptoren, welche zeitweise durch ihre Bindung an die Nährstoffmoleküle außer

Funktion gesetzt waren, wieder frei werden, scheint in jenen Fällen, wo es sich um Gifte oder nicht genügend präparierte Nahrungsstoffe handelt, die Bindung eine länger andauernde zu sein, indem es der Zelle eben nicht ohne weiteres gelingt, dieser angelagerten Fremdkörper Herr zu werden. Infolgedessen werden die betreffenden Seitenketten oder Rezeptoren für längere Zeit physiologisch ausgeschaltet und es entsteht ein Defekt, welchen die Zelle dadurch auszugleichen sucht, daß sie die verloren gegangenen Gruppen regeneriert und durch neugebildete derselben Art und Konfiguration ersetzt.

Im Verlauf des typischen Immunisierungsverfahrens wird nun aber die Zelle, welche immer wieder mit neuen Antigenen überlastet wird, „sozusagen trainiert, die betreffende Seitenkette in immer ausgedehnterem Maße zu erzeugen. Bei derartigen Regenerationsvorgängen ist nicht die Kompensation, sondern eine Überkompensation die Regel, und wird es bei den gewaltigen Steigerungen der Giftdosen endlich zu einem Punkte kommen müssen, an welchem ein solcher Überschuß an Seitenketten produziert wird, daß dieselben, um einen trivialen Ausdruck zu gebrauchen, der Zelle selbst zu viel werden und als unnützer Ballast nach Art eines Exkretes an das Blut abgegeben werden.“ Hiermit erscheint also der rätselhafte Vorgang der Antikörperproduktion in einfachster Weise auf bekannte und weitverbreitete physiologische und pathologische Prozesse zurückgeführt und als ein über das Ziel hinausgehender Regenerationsvorgang charakterisiert.

Es hat sich nun aber herausgestellt, daß die bloße Verankerung der Antigene an die Zellen noch nicht genügt, um die Antikörperproduktion in Gang zu bringen, daß vielmehr hierzu noch ein besonderer „Bindungsreiz“ erforderlich ist. Sehr deutlich geht dies aus Beobachtungen hervor, welche Bruck unter der Leitung Wassermanns angestellt hat. Bruck immunisierte Meerschweinchen mit zwei verschiedenen, mehrere Jahre alten Tetanusgiftlösungen, deren eine bereits vollkommen ungiftig geworden war, während die andere noch eine schwache Wirksamkeit besaß. Beide Giftsorten zeigten noch vollkommen intakte Bindungsfähigkeit für das Antitoxin, mußten also ihre haptophoren Gruppen unverändert bewahrt haben. Trotzdem gab nur das eine dieser beiden Gifte, nämlich dasjenige, welches noch schwache toxische Wirkungen entfaltete, bei der Immunisierung ein Antitoxin, während es mit dem gänzlich unwirksam gewordenen Toxine nicht gelang, die Antikörperproduktion anzuregen. Somit kommt also für die letztere auch die Reizwirkung der toxophoren Gruppe mit in Betracht, und es scheint also die bloße Ausschaltung gewisser haptophorer Gruppen durch Bindung noch nicht mit Notwendigkeit zur Überproduktion und Abstoßung derselben zu führen.

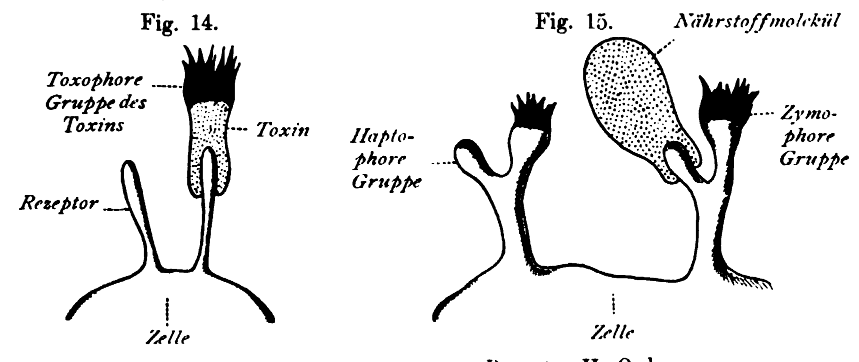
Der innige Zusammenhang, der, wie man sieht, nach Ehrlichs Auffassung zwischen den Vorgängen der normalen Assimilation und der Giftbindung und Giftwirkung besteht, gestattet nun, die Theorie noch etwas weiter auszubauen und die Bedeutung der verschiedenen Arten von Antikörpern dem Verständnisse näher zu führen.

Nun ist, wie bereits ausführlich auseinandergesetzt wurde, die Fixation der Nährstoffmoleküle zwar als die unerläßliche Vorbedingung für die Zellernährung anzusehen. „Ein solches Riesenmolekül ist jedoch an und für sich für die Zellernährung unverwendbar und kann der-

selben erst nutzbar gemacht werden, wenn es durch fermentative Prozesse in kleinere Bruchstücke zerlegt wird. In sehr zweckmäßiger Weise wird solches erreicht werden können, wenn der „Fangarm“ des Protoplasmas gleichzeitig Träger einer fermentativen Gruppe ist und diese daher sofort in nahe räumliche Beziehung zu der zu verdauenden und assimilierenden Beute bringt. Derartige zweckmäßige Einrichtungen, daß der Fangapparat zugleich verdauende Wirkung ausübt, finden wir ja in der ganzen Reihe der verdauenden höheren Pflanzen in der verschiedensten Art und Form. So sezernieren die Tentakeln der Drosera, also „Fangarme“ im allergröbsten Sinne, die das gefangene Objekt umgeben, eine Flüssigkeit, die stark verdauende Wirkung ausübt.“

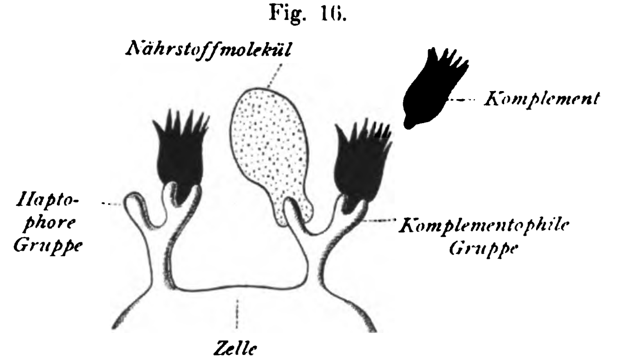
In ganz analoger Weise werden wir uns also vorstellen können, daß der „Fangarm“ des Protoplasmas, den wir uns ja als ein kompli-

Fig. 14. Fig. 15.



Rezeptor I. Ordnung. Rezeptor II. Ordnung.

Fig. 16.



Rezeptor III. Ordnung.

ziertes Gebilde zu denken haben, neben seiner haptophoren noch selbst eine zweite aktive Gruppe besitzt, welche auf das Nahrungsmolekül im Sinne eines Fermentes (etwa gerinnungserzeugend) einzuwirken vermag, Wir haben diese aktive Gruppe bei früheren Gelegenheiten als ergophore charakterisiert.

Ferner ist aber noch der weitere Fall denkbar, daß die Rezeptoren zwar selbst keine fermentative Gruppe enthalten, aber imstande sind, gewisse im Blute kreisende Stoffe von fermentähnlichen Wirkungen mittelst einer besonderen zweiten haptophoren Gruppe an sich zu fesseln. Erst durch die Vereinigung mit diesen Stoffen, welche EHRLICH eben wegen ihrer ergänzenden Wirkung als Komplemente bezeichnet, erhält diese Art von Rezeptoren die Fähigkeit zur fermentativen Verarbei-

tung ihrer Beute, und wir hätten demgemäß drei verschiedene Rezeptorentypen zu unterscheiden, welche auf beistehendem Schema in der uns bereits bekannten bildlichen Darstellungsweise EHRLICHS verzeichnet sind.

I. Rezeptoren 1. Ordnung.
Sie besitzen nur eine haptophore Gruppe für das Nahrungsmolekül, aber keine ergophore Gruppe.

II. Rezeptoren 2. Ordnung.
Sie besitzen eine haptophore Gruppe für das Nahrungsmolekül, daneben aber auch ergophore Gruppen.

III. Rezeptoren 3. Ordnung.
Sie besitzen eine haptophore Gruppe für das Nahrungsmolekül, daneben aber noch eine zweite haptophore oder komplementophile Gruppe für die Verankerung der fermentähnlich gedachten Komplemente.

Es ist leicht zu ermessen, welcherart Antikörper entstehen müssen, wenn diese drei Formen von Rezeptoren nach dem oben geschilderten Mechanismus abgestoßen werden und in die Körpersäfte gelangen:

Die Rezeptoren I. Ordnung liefern die Antitoxine, Antikomplemente, Antifermente;

die Rezeptoren II. Ordnung die Agglutinine, Koaguline, Präzipitine;

die Rezeptoren III. Ordnung endlich die hämolytischen, bakteriolytischen, kurz die cytolytischen Ambozeptoren.

Somit gibt also die EHRLICHsche Theorie nicht nur eine sehr befriedigende Deutung des ganzen Vorganges der Antikörperproduktion, sondern sie vermag sogar über die verschiedenen Formen der entstehenden Antikörper Rechenschaft zu geben und die Beziehung zu den normalen Stoffwechselvorgängen des Organismus herzustellen. Von diesem Gesichtspunkt aus erscheint es besonders lehrreich, daß wir bereits im vollkommen normalen Blutserum eine große Anzahl der verschiedenartigsten Antikörper, Ambozeptoren, Agglutinine, Präzipitine, Antifermente usw. angetroffen haben, denn diese Tatsache beweist uns, daß schon unter gewöhnlichen Verhältnissen gelegentlich gewisse Rezeptoren zur Abstoßung gelangen. Somit ist, wie wir bereits an anderer Stelle ausgeführt haben, die im Verlaufe der Immunisierung erfolgende Neubildung von Antikörpern durchaus nicht als etwas prinzipiell Neues aufzufassen, sondern dieselbe erscheint lediglich als eine einseitige Steigerung normaler und alltäglich sich abspielender Stoffwechselvorgänge.

Man hat sich nun natürlicherweise bemüht, EHRLICHS Theorie nach allen Richtungen hin auf ihre Konsequenzen zu prüfen und insbesondere gewisse Grundvoraussetzungen derselben einer experimentellen Bearbeitung zu unterziehen. Die zu diesem Zwecke unternommenen Untersuchungen haben an verschiedenen Punkten eingesetzt.

Eines der wichtigsten Postulate der EHRLICHschen Theorie ist ohne Zweifel, wie wir gesehen haben, die Identität der Antikörper mit den Rezeptoren der giftempfindlichen Zellen, von denen sie sich ja nur durch ihre leichtere Beweglichkeit, durch ihre Fähigkeit, in die Zirkulation überzutreten und im gelösten, freien Zustand in alle Organe gespült zu werden, unterscheiden sollen. Ist diese Annahme richtig, dann muß es aber möglich sein, mit Hilfe der zerriebenen giftempfindlichen Organe ganz ähnliche antitoxische Wir-

kungen zu erzielen wie mit echtem, immunisatorisch erzeugtem Antitoxin, und Wassermann und Takaki haben daher, von dieser Überlegung ausgehend, das folgende von uns bereits bei anderer Gelegenheit zitierte Experiment ausgeführt. Frische Gehirnsubstanz von Meerschweinchen, welche ja für das Tetanusgift sehr empfänglich ist, wurde zu einem feinen Brei verrieben und mit dem Toxin gemischt. Wurde dieses Gemisch dann gesunden Meerschweinchen eingespritzt, so blieben dieselben am Leben, ohne auch nur eine Spur von Krankheitserscheinungen aufzuweisen, während viel geringere Dosen des Giftes für sich allein, ohne Gehirnzusatz injiziert, die Versuchstiere unter den typischen tetanischen Krampfanfällen zu töten vermochten. Der Gehirnbrei besaß somit in der Tat, wie es die Theorie erforderte, deutlich antitoxische Eigenschaften, während alle anderen Organe des Meerschweinchens, wie Leber, Niere, Milz, Muskulatur usw., sich in dieser Beziehung vollkommen unwirksam verhielten.

Ganz analoge Verhältnisse haben dann Kempner und Schepilewsky für das Botulismustoxin nachweisen können, das ja, wie das Tetanusgift, seinen Hauptangriffspunkt im Zentralnervensystem besitzt. Bemerkenswerterweise äußerte sich hierbei die giftparalysierende Eigenschaft des Gehirnbreies nicht nur bei direkter Mischung mit dem Gifte, sondern auch dann, wenn diese beiden Substanzen getrennt injiziert wurden, und war auch in diesem Falle kein anderes Organ frisch getöter Meerschweinchen imstande, irgendwelchen hemmenden Einfluß auf diese Intoxikation auszuüben.

Hingegen zeigte sich, daß neben dem Gehirnbrei noch eine Reihe von chemischen Substanzen verschiedener Art einen gewissen Schutz gegen das Botulismustoxin zu verleihen vermochten. Ölemulsion, Tyrosin, Antipyrin, vor allem aber Cholesterin und Lecithin, beides Verbindungen, die ja normalerweise im Zentralnervensystem enthalten sind, erwiesen sich in dieser Beziehung mit ganz besonderer Wirksamkeit begabt, und es lag daher gewiß der Gedanke nahe, daß die entgiftenden Eigenschaften des Gehirnbreies auf diese Lipoide und nicht auf die Rezeptoren der Gehirnzellen zu beziehen sein könnten. Ein näheres Studium überzeugte jedoch die genannten beiden Forscher bald, daß diese Annahme nicht zutreffend ist. Denn erstens ist die Schutzwirkung dieser beiden Lipoide erheblich geringer als die des Zentralnervensystems, so daß es schon aus diesem Grunde unmöglich erscheint, die letztere durch die erstere zu erklären. Zweitens unterscheidet sich die Schutzwirkung des Gehirns von der aller anderen Substanzen dadurch, daß sie sich auch bei zeitlich und örtlich getrennter Vorbehandlung, ja sogar auch noch in Heilungsversuchen geltend macht, bei welchen also die Einverleibung des Gehirnbreies erst längere Zeit nach der Einführung des Giftes erfolgt; und drittens konnte festgestellt werden, daß das Gehirn bereits durch wenige Minuten langes Kochen seine Wirksamkeit vollkommen einbüßt, während Emulsionen von Cholesterin oder Lecithin hierbei ihre schützenden Eigenschaften vollkommen unverändert bewahren.

Wenn demnach zwar nicht geleugnet werden kann, daß die genannten Lipoide bei der Schutzwirkung des Zentralnervensystems eine gewisse Rolle spielen dürften, so haben die Versuche von Kempner und Schepilewsky doch zweifellos erwiesen, daß daneben noch thermolabile giftneutralisierende Substanzen in der frischen Nerven-

substanz des Gehirns enthalten sind, welche man wohl nach allem mit EHRLICHS Rezeptoren identifizieren darf.

Während also, wie wir gesehen haben, die Gehirnsubstanz hochgradig giftempfindlicher Tierspezies (außer den Meerschweinchen kommen hier noch Kaninchen, Pferde und der Mensch in Betracht) mit bedeutenden antitoxischen Eigenschaften ausgestattet erscheint, entbehrt dieselbe bei manchen wenig empfindlichen Arten oft jeder Schutzwirkung. So ist z. B. die Schildkröte vollkommen refraktär gegen das Tetanusgift und ihr Gehirn zeigt dementsprechend auch nur eine ganz schwache antitoxische Kraft, wenn dasselbe mit dem Toxin in vitro zusammengebracht und dann den Versuchstieren injiziert wird.

Allerdings muß hervorgehoben werden, daß dieser Parallelismus zwischen Giftempfänglichkeit des Zentralnervensystems und Schutzwirkung durchaus nicht bei allen Tierspezies zu beobachten ist. Der Grund davon ist ohne Schwierigkeit einzusehen.

Während nämlich die antitoxische Kraft des Gehirnbreies lediglich durch die Menge der entsprechenden Rezeptoren (bezw. der lipoiden Substanzen) bedingt wird, welche derselbe enthält und welche das Gift zu verankern und neutralisieren vermögen, ist die Giftempfindlichkeit des lebenden Organs außerdem noch von der besonderen Disposition seiner Zellen für die Einwirkung der betreffenden toxophoren Gruppe, von ihrer speziellen Vulnerabilität abhängig, und diese braucht natürlich in gar keinem bestimmten Verhältnis zu der Zahl ihrer bindenden Gruppen zu stehen. So kann es also vorkommen, daß die Gehirnsubstanz einer bestimmten Spezies sehr reich an Rezeptoren ist, während dieselbe trotzdem nur eine mäßige Giftempfindlichkeit aufweist und erst erkrankt, wenn ein großer Teil ihrer haptophoren Gruppen durch Toxinmoleküle besetzt wird. Und andererseits ist es denkbar, daß das Zentralnervensystem einer hochgradig empfindlichen Spezies doch nur relativ wenig Gift zu binden vermag, so wenig, daß seine antitoxische Wirkung bei derartigen Versuchen, wie sie WASSERMANN angestellt hat, gar nicht in Erscheinung zu treten brauchte. In diesem Falle würde also schon die Besetzung weniger Rezeptoren durch die Toxinmoleküle genügen, um zu einer schweren Erkrankung der betreffenden Gehirnzellen Veranlassung zu geben.

So dürfte es sich wohl erklären, daß manche Toxine, welche zweifellos auf das Nervensystem einzuwirken vermögen, wie das Gift der Kobraschlange oder das Diphtheriegift, dennoch von der Gehirnsubstanz des Meerschweinchens in vitro nicht merklich gebunden zu werden scheinen, wenn man nicht die Deutung v. DUNGERNS für solche Fälle vorzieht, daß nämlich beim Absterben der Zellen Umsetzungen erfolgen können, durch welche die giftbindenden Gruppen des Protoplasmas ihre Affinität zu dem Gifte verlieren.

Wie dem auch sei, jedenfalls bieten derartige Tatsachen der Erklärung keine besonderen Schwierigkeiten dar und sind jedenfalls weit davon entfernt, mit EHRLICHS Theorie unvereinbar zu sein, wie man wohl hier und da auf der Seite ihrer Gegner angenommen hat.

Hingegen bieten uns die eben angestellten Erwägungen die willkommene Gelegenheit, noch einer wesentlichen Erweiterung der EHRLICHschen Theorie zu gedenken, welche zwar implizite bereits in unserer Darstellung enthalten ist, die aber wegen ihrer großen Wiehtigkeit doch eine besondere Besprechung verdient.

Ihrem Wesen nach legt nämlich die Ehrlichsche Theorie das Hauptgewicht auf die Bindung der Toxine oder der anderen Antigene an gewisse Zellrezeptoren. Ob mit dieser Bindung gleichzeitig eine toxische Wirkung der verankerten fremdartigen Substanzen einhergeht, das ist bis zu einem gewissen Grade (vgl. oben p. 195) für die Produktion der Antikörper gleichgültig, denn für diese kommt ja — abgesehen von dem erwähnten Bindungsreiz — nur die funktionelle Ausschaltung gewisser haptophorer Gruppen in Betracht, nicht aber eine Schädigung der ganzen Zelle durch den toxophoren Komplex des Giftmoleküls. Hierin liegt zunächst die Erklärung für die sonst kaum verständliche Tatsache, weshalb abgeschwächte Toxine, deren toxophore Gruppe entweder im Verlaufe der Aufbewahrung spontan verloren gegangen ist oder durch chemische Eingriffe künstlich zerstört wurde, dennoch ihre antigene Funktion vollkommen bewahrt haben. Ja, es ist nach den Anschauungen Ehrlichs sogar ganz selbstverständlich, daß derartig abgeschwächte Gifte für die Immunisierung ganz erheblich geeigneter sein müssen, als die hochtoxischen unveränderten Gifte, da ja bei ihnen die nicht nur überflüssige, sondern sogar schädliche Wirkung der toxophoren Gruppe auf das Zellprotoplasma in Wegfall kommt, welche zweifellos den normalen Ablauf der Regenerationsphänomene und somit der Antikörperproduktion nur zu stören vermag. Für die immunisierende Wirkung des Toxins ist eben nur dessen haptophore Gruppe von ausschlaggebender Bedeutung, während der toxische Effekt eben nur eine unerwünschte Nebenwirkung darstellt, welche sich bei Verwendung der ungiftigen Toxoide ohne weiteres eliminieren läßt.

Ist diese Anschauung zutreffend, dann leuchtet aber ein, daß gerade die giftempfindlichen Organe, d. h. diejenigen, welche dem Einfluß der toxophoren Gruppe am meisten unterworfen und zugänglich sind, nicht die besten Antikörperbildner abgeben werden, sondern jene Organe, welche zwar reichlich geeignete Rezeptoren enthalten, um das betreffende Toxin zu verankern, welche aber dabei für dessen Giftwirkung nur sehr geringe Empfänglichkeit besitzen. Daß solche Organe in der Tat existiren, das wird nicht nur durch den normalen Gehalt des Blutserums an verschiedenartigen Antikörpern höchst wahrscheinlich gemacht, sondern auch durch Experimente von Wassermann und anderen Forschern direkt bewiesen, welche zeigen konnten, daß das Kaninchen, im Gegensatz zum Meerschweinchen, nicht nur in seinem Zentralnervensystem, sondern auch in der Milz und Leber Rezeptoren für die Verankerung des Tetanusgiftes besitzt, also in Organen, welche durchaus nicht durch besondere Empfindlichkeit für dieses Toxin ausgezeichnet erscheinen.

Nach dem eben Gesagten ist es ferner leicht einzusehen, daß solche Tiere, welche auch in weniger lebenswichtigen und empfindlichen Organen Rezeptoren für ein bestimmtes Toxin enthalten, für eine systematische Immunisierung mit diesem letzteren viel geeigneter sein werden als andere Spezies, bei welchen sich diese haptophoren Gruppen auf ein einziges, besonders empfängliches Organ konzentrieren. Demgemäß sind auch Kaninchen viel leichter gegen Tetanus zu immunisieren als Meerschweinchen, welche, wie bereits ausgeführt, nur in ihrer Gehirnsubstanz genügende Mengen von Rezeptoren enthalten, um im Wassermannschen Versuche eine deutliche Schutzwirkung auszuüben.

Welchen Einfluß diese verschiedene Verteilung der Rezeptoren auf die Widerstandsfähigkeit der betreffenden Tierspezies zu nehmen vermag, darauf werden wir noch später zurückzukommen haben.

Wie man aus unseren bisherigen Ausführungen entnehmen kann, haben also die Versuche, die EHRLICHsche Theorie auf ihre Grundvoraussetzung, die Identität der Antikörper mit den Rezeptoren, zu prüfen, keinerlei Tatsachen zutage gefördert, welche derselben widersprechen oder auch nur schwer mit derselben vereinbar erscheinen würden.

Dasselbe gilt von einer weiteren Konsequenz dieser Theorie, die zu nicht minder interessanten Experimenten geführt hat.

Wenn nämlich die haptophore Gruppe des Antitoxins mit derjenigen der entsprechenden Zellrezeptoren identisch ist und wenn wirklich das Antitoxin mit dem Toxin zu einer inaktiven chemischen Verbindung zusammentritt, wie EHRLICH annimmt, dann darf die Injektion eines genau neutralen Gemisches von Gift und Gegengift von keinerlei Antitoxinproduktion gefolgt sein. Denn da die grundsätzliche Vorbedingung jür jede Entstehung von Antikörpern nach EHRLICHS Theorie in der Gegenwart bindungsfähiger Gruppen an dem injizierten Antigen zu sehen ist, welche von den entsprechenden Zellrezeptoren verankert werden, so ist klar, daß von vornherein jede Möglichkeit einer Antitoxinbildung abgeschnitten sein muß, wenn diese haptophoren Gruppen des Toxins bereits vor ihrer Einführung in den Organismus durch das zugesetzte Antitoxin abgesättigt und verstopft sind.

Derartige Immunisierungsversuche mit genau neutralisierten Gemischen von Toxin und Antitoxin sind nun in der Tat von verschiedenen Forschern — ich nenne nur KRETZ und REHNS — angestellt worden und haben genau das von der Theorie geforderte Resultat ergeben. Es gelang nicht, mit solchen kompensierten Gemischen irgendwelche Antitoxinproduktion hervorzurufen, wenn wirklich alle Komponenten des betreffenden Giftes, auch die Toxone, vollkommen durch das Antitoxin abgesättigt worden waren.

Dagegen gelang es DREYER und MADSEN, mit unvollständig neutralisiertem Diphtherietoxin, welches nur noch freie Toxone enthielt, Antikörper zu erzielen, die sich in keiner Weise von dem echten Diphtherieantitoxin unterscheiden ließen und insbesondere das Diphtherietoxin ebenso zu neutralisieren vermochten wie das Toxon. Da die giftigen Eigenschaften der Toxone weit weniger intensive und auffällige sind als die des Toxins und auch erst viel später in Erscheinung treten, so leuchtet hiernach ein, wie wichtig bei derartigen Versuchen eine vollkommen exakte Neutralisierung durch das Antitoxin ist und wie eine Nichtbeachtung auch des geringsten freien Giftüberschusses zu gänzlich irrigen Resultaten führen kann.

Etwas komplizierter liegen die Verhältnisse bei der Immunisierung mit zelligem Material. Als solches dienten bei den vorliegenden Experimenten teils agglutinierte Typhusbazillen, teils sensibilisierte Erythrocyten. Wir geben nebenstehend einige der Versuchsprotokolle von NEISSER und LUBOWSKI in etwas gekürzter Form und anderer Anordnung wieder, welche sich auf Typhusbazillen beziehen, die mit einem 500—1000fachen Überschuß an Agglutinin zusammengebracht worden waren. Um ganz sicher zu gehen, zentrifugierten die genannten beiden Forscher die Typhusbazillen nach dieser ersten Absättigung von der

serumhaltigen Suspensionsflüssigkeit ab und brachten dieselben neuerdings mit großen Agglutininmengen in Berührung, worauf die Bazillen mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen und schließlich Kaninchen unter die Haut oder in die Bauchhöhle eingespritzt wurden. Etwa sieben Tage nach der Einpritzung wurde dann den Versuchstieren Blut aus der Ohrvene entzogen und dessen Agglutinationswert in der üblichen Weise festgestellt.

Wie aus folgender tabellarischen Zusammenstellung hervorgeht, war es also zweifellos gelungen, auch mit agglutinierten Typhusbazillen die Produktion von Agglutininen im Körper des Kaninchens anzuregen. Vergleicht man jedoch die hierbei erhaltenen Agglutinationswerte mit jenen, welche sich bei der Injektion normaler, nichtagglutinierter Bazillen ergaben, so springt das abnorme Verhalten der agglutininbeladenen Mikroorganismen sofort in die Augen. Im Mittel hatten nämlich die letzteren nur etwa den 10. Teil jener Agglutininmenge entstehen lassen, welche nach der der Einspritzung normaler, nichtagglutinierter Bakterien auftrat. In mehreren Fällen (viermal unter 10 Versuchen) war sogar hierbei jede Agglutininproduktion vollkommen ausgeblieben.

	Agglutinationswert vor der Einspritzung	Eingespritzte Menge	Maximaler Agglutinationswert nachher	Mittel
		Agglutin. Bazillen		
1	0	2 Agarkulturen	0	
2	0	2 „	0	
3	0	2 „	0	
4	1:10	2 „	1: 40	
5	0	2 „	1: 20	
6	0	2 „	1: 40	1:106
7	0	2 „	1:320	
8	0	2 „	1:160	
9	1:20	2 „	1:320	
10	1:40	2 „	1:160	
		Nicht agglutin. Bazillen		
1	0	0,8 Agarkulturen	1: 640	
2	0	2 „	1:1280	
3	0	1,2 „	1:2560	
4	0	2 „	1: 160	1:1093
5	0	1 „	1: 640	
6	1:40	1,6 „	1:1280	

Ganz analog verliefen die Versuche, welche v. Dungern und später Sachs mit immunkörperbeladenen Erythrocyten angestellt haben. Auch hier hatten zwar die mit Ambozeptor gesättigten roten Blutkörperchen nicht immer völlig die Fähigkeit verloren, Antikörper zu produzieren, es trat jedoch stets eine starke Beeinträchtigung derselben durch die Absorption des Immunkörpers sehr deutlich in Erscheinung.

In quantitativer Hinsicht stehen somit die Ergebnisse aller dieser Versuche in bester Übereinstimmung mit Ehrlichs Anschauungen, indem dieselben beweisen, daß es in der Tat durch Absättigung und Verstopfung der haptophoren Gruppen dieser

Antigene gelingt, deren immunisierende Fähigkeit auf ein Minimum zu reduzieren.

Woher kommt es aber, daß im Gegensatz zu den früher erwähnten Experimenten mit neutralisiertem Toxin die antigene Funktion der Typhusbazillen und roten Blutkörperchen durch ihre Verbindung mit den betreffenden Antikörpern nicht vollkommen vernichtet wird? Weshalb kommt auch den agglutinierten Bakterien, den ambozeptorbeladenen Erythrocyten noch eine, wenn auch nur geringe immunisierende Fähigkeit zu?

Auf diese Frage sind verschiedene Antworten möglich. Wie wir in einer früheren Vorlesung gehört haben, ist das Bindungsvermögen des Typhusbazillus für die spezifischen Agglutinine ein ganz kolossales, derart, daß unter Umständen das 22000fache jener Agglutininmenge absorbiert werden kann, welche eben zur Erzeugung der Gruber-Widalschen Reaktion ausreicht. Unter diesen Umständen ist es daher trotz der von Neisser und Lubowski gebrauchten Vorsichtsmaßregeln wohl nicht ausgeschlossen, daß denn doch ein Teil der Rezeptoren bei ihren Versuchen nicht vollkommen abgesättigt wurde und daß es gerade diese freigebliebenen haptophoren Gruppen waren, auf welche die geringe beobachtete Antikörperproduktion bezogen werden muß. Aehnliches gilt wohl auch von den Sachsschen Versuchen mit roten Blutkörperchen. — Daneben ist jedoch noch eine andere Erklärung denkbar, welche für gewisse Fälle große Wahrscheinlichkeit zu besitzen scheint.

Wir haben bereits bei anderer Gelegenheit ausdrücklich hervorgehoben, daß die Verbindung zwischen den Antikörpern und Antigenen in vielen Fällen keine sehr feste ist, sondern schon durch relativ wenig eingreifende Prozeduren, durch einfaches Erwärmen oder durch Behandlung mit verdünnten Säuren oder Alkalien gesprengt werden kann.

Es wäre nun gewiß nicht unplausibel, anzunehmen, daß eine derartige Zersetzung der neutralen Verbindung von Agglutinin und agglutinierbarer Substanz unter Umständen auch im Tierleibe innerhalb gewisser Grenzen vor sich gehen könnte, wodurch also haptophore Gruppen des Antigens in Freiheit gesetzt würden, welche dann ihre immunisierende Wirkung entfalten könnten. Wie man sich hierbei den Mechanismus dieses Spaltungsvorganges zu denken hätte, ist natürlich nicht ohne weiteres zu sagen. Es sei hier nur auf zwei verschiedene Momente hingewiesen, welche hierbei in Betracht kommen könnten.

Einmal wäre es nämlich denkbar, daß ein Teil des Immunkörpers, der ja meist weniger widerstandsfähig zu sein pflegt, als die Antigene, durch besondere digestive oder oxydative Kräfte des Organismus zerstört würde, so daß sich also im Tierleibe gewissermaßen ein ähnlicher Vorgang abspielen würde, wie bei der Erhitzung eines inaktiven Gemisches von Schlangengift und Gegengift, das bei dieser Prozedur infolge der Vernichtung des Antitoxins seine Giftigkeit wieder gewinnt.

Es gibt jedoch noch eine zweite Möglichkeit. Erinnern wir uns nämlich an den bereits mehrfach von uns gebrauchten Vergleich, nach welchem Antigene und Antikörper aufeinander etwa so einwirken wie Säure und Alkali, so leuchtet ein, daß aus dem neutralen Gemische beider, das also einem Salze entsprechen würde, das Antigen noch in anderer Weise in Freiheit gesetzt werden kann.

Wie nämlich die Säure eines beliebigen Salzes durch Zusatz einer stärkeren Säure freigemacht werden kann, wie also z. B. die Kohlensäure des Marmors durch Salzsäure entbunden wird, welche sich dann an Stelle der ersteren mit dem Kalk verbindet, so bedarf es auch in unserem Falle offenbar nur einer haptophoren Gruppe von größerer Avidität, um die Antikörper zu verdrängen und die Antigene freizumachen.

Haben also die Gewebsrezeptoren des Versuchstieres im speziellen Falle eine größere Affinität zu den Antigenen, als die gleichzeitig mit den letzteren eingeführten Antikörper, so ist ganz selbstverständlich, daß die neutrale Verbindung der beiden Antagonisten infolgedessen gesprengt werden muß und daß die betreffenden Antigene der Bazillen oder Blutkörperchen mit den avideren Gewebsrezeptoren in Kontakt treten. Dann sind aber wieder die unerläßlichen Vorbedingungen für eine immunisierende Wirkung erfüllt und die Versuchsergebnisse der genannten Autoren in einfachster Weise aufgeklärt.

Welche dieser beiden Erklärungsmöglichkeiten nun auch tatsächlich realisiert sein mag, jedenfalls beweisen die angeführten Versuche zur Genüge, daß diese supponierte Spaltung der Verbindung von Antigen und Antikörper im Tierleibe niemals eine vollständige sein kann, sondern immer nur einen sehr kleinen Bruchteil der injizierten Menge betreffen kann.

Auch die scheinbar abweichend verlaufenden Experimente fügen sich somit, wie man sieht, zwanglos in den weiten Rahmen der EHRLICHschen Theorie ein, so daß also das Gesamtresultat aller der mannigfaltigen Versuche, welche zur Prüfung ihrer Grundlagen und wichtigsten Konsequenzen unternommen wurden, zweifellos zu ihren Gunsten ausgefallen zu sein scheint.

Literatur.

EHRLICH, Die Wertbemessung des Diphtherieheilserums. Klin. Jahrbuch 1897.
Ders., Schlußbetrachtungen in Nothnagels Handbuch.
POHL, Arch. internat. de Pharmacodynam., Bd. VII u. VIII.
HIRSCHLAFF, Berlin. klin. Wochenschr. 1902.
BASHFORD, Arch. internat. de Pharmacodynam., Bd. VIII u. IX.
MORGENROTH, Berl. klin. Wochenschr. 1903.
EHRLICH, v. Leyden-Festschrift 1898.
WASSERMANN u. TAKAKI, Berl. klin. Wochenschr. 1898.
KEMPNER u. SCHEPILEWSKI, Zeitschr. f. Hyg., Bd. XXVII, 1898.
v. DUNGERN, Die Antikörper. Fischer, Jena 1903.
KRETZ, Zeitschr. f. Heilkunde, Bd. XXII, 1901.
REHNS, Compt. rend. de la Soc. de biol. 1901.
NEISSER u. LUBOWSKI, Zentralbl. f. Bakt., Bd. XXX, 1901.
SACHS, Zentralbl. f. Bakt., Bd. XXX, 1901.

XVI. Die Formen der antitoxischen Immunität. — Rezeptorenschwund.

Unter Immunität versteht man, wie allgemein bekannt, die Widerstandsfähigkeit gegenüber gewissen krankmachenden Agentien, speziell gegenüber den pathogenen Mikroorganismen und ihren Giften.

In der ganzen dynamischen Fassung, welche wir dem Infektionsproblem in früheren Vorlesungen zuteil werden ließen, liegt nun schon implizite enthalten, daß weder die Immunität eines Organismus, noch deren Widerspiel, seine Empfänglichkeit für gewisse Krankheitserreger, eine fixe und unveränderliche Eigenschaft sein kann, sondern daß dieselbe von den mannigfaltigen inneren physiologischen oder pathologischen Vorgängen abhängig sein muß, welche sich in dem betreffenden Organismns entweder spontan oder infolge der Veränderung der äußeren Lebensbedingungen abspielen. Demgemäß unterliegt also die Immunität und die Empfänglichkeit jedes tierischen Organismus, wie alle anderen physiologischen Funktionen, zweifellos schon unter normalen Verhältnissen fortwährenden Schwankungen und Veränderungen, welche sich jedoch für gewöhnlich innerhalb gewisser Grenzen zu halten pflegen und deshalb meist unbemerkt verlaufen. Erst wenn aus irgendwelchen Ursachen diese sozusagen physiologischen Grenzen überschritten werden, wenn die Amplitude dieser Schwankungen den gewöhnlichen Wert erheblich und auffällig übersteigt, pflegen wir diese Tatsache, wie so häufig, durch die Wahl eines besonderen Namens zum Ausdruck zu bringen, indem wir von einer erworbenen Immunität bezw. einer erworbenen Empfänglichkeit sprechen und derselben als Gegensatz die angeborene gegenüberstellen.

Tatsächlich bezeichnen jedoch diese Namen, wie leicht einzusehen ist, nicht wirkliche Gegensätze, sondern nur Extreme, zwischen welchen alle möglichen stufenweise Übergänge existieren, mit anderen Worten, quantitative und nicht qualitative Differenzen.

Die angeborene, natürliche Resistenz kann nun entweder Erbteil einer ganzen Tierspezies sein oder nur bestimmte Rassen betreffen, oder endlich sich auf einzelne Individuen beschränken. So ist z. B. der Mensch für Rinderpest, Schweinerotlauf, Rauschbrand und manche andere Tierseuchen vollkommen immun; einzelne Schafrassen, wie z. B. die algerischen Schafe, zeichnen sich durch besondere Widerstandsfähigkeit gegenüber Milzbrand und Pocken aus; endlich sind Beispiele von individueller Widerstandsfähigkeit oder Empfänglichkeit gegenüber gewissen Infektionskrankheiten besonders zur Zeit von Epidemien leicht zu beobachten und wohl auch jedem Arzte aus seiner eigenen praktischen Erfahrung gegenwärtig.

Es genügen nun oft schon relativ außerordentlich geringfügige Veränderungen der äußeren Lebensbedingnngen, um die natürliche Resistenz des Menschen wie der Tiere zu beeinflussen bezw. herabzusetzen. Mangelhafte, qualitativ oder quantitativ unzureichende Ernährung, übermäßige Anstrengungen, starke Erhöhung oder Erniedrigung der Körpertemperatur, körperliche oder psychische Traumen, Kummer und Sorgen, ferner gewisse Stoffwechselstörungen, chronischer Alkoholismus und noch eine Reihe von anderen Schädlichkeiten sind bekanntermaßen imstande, die Krankheitsdisposition sehr wesentlich zu erhöhen und für Infektionserreger empfänglich zu machen, welche sonst im Körper nicht zu haften vermögen. Andere Einwirkungen erzeugen dagegen eine Steigerung der Resistenz, eine *erworbene Immunität*. Am häufigsten entsteht dieselbe allerdings im Anschluß an eine spontan aufgetretene Infektionskrankheit, und man spricht deshalb in diesem Falle geradezu von einer *natürlich erworbenen Immunität*, im Gegensatz zu der *künstlich erworbenen*, zu deren Erzeugung man sich planmäßiger Eingriffe in das Stoffwechselgetriebe des betreffenden Organismus bedient, welche zumeist, wie wir gesehen haben, gewisse im Verlaufe der natürlichen Infektionsprozesse auftretende Vorgänge in milderer und gefahrloserer Form nachzuahmen suchen.

Je nachdem sich weiterhin die erworbene Immunität gegen eine größere Zahl von Krankheitserregern oder Toxinen oder nur gegen eine einzige Art derselben richtet, unterscheidet man eine *nichtspezifische* und eine *spezifische* Immunitätsform, je nachdem sich endlich die Widerstandsfähigkeit auf die lebenden Mikroorganismen oder auf deren giftige Stoffwechselprodukte und Leibesbestandteile bezieht, eine *antibakterielle* und eine *antitoxische* Form.

Hiernach ergäbe sich also das folgende, ziemlich allgemein gebräuchliche Einteilungsschema der Immunitätsphänomene:

Immunität.

A) Antibakteriell B) Antitoxisch

I. Natürlich, angeboren II. Erworben

a) natürlich erworben b) künslich erworben

1. nicht spezifisch 2. spezifisch

α) aktiv β) passiv

Ohne die Zweckmäßigkeit dieses Schemas bezweifeln zu wollen, müssen wir jedoch betonen, daß dasselbe in den meisten Punkten nicht wirklich wesentliche Merkmale zu Einteilungsprinzipien benutzt, sondern Kriterien mehr zufälliger und sekundärer Natur, welche mit dem speziellen Charakter und Mechanismus der verschiedenen Immunitätsformen jedenfalls nur sehr indirekt zusammenhängen.

Wir wollen daher im folgenden versuchen, im Anschluß an die ausführlich dargelegten theoretischen Anschauungen Ehrlichs ein anderes Schema zu entwickeln, *das gerade den verschiedenartigen Mecha-*

nismus der Immunitätsphänomene zur Grundlage der Einteilung nimmt und das, indem es also das ätiologische Moment in den Vordergrund rückt, trotz seines zweifellos mehr hypothetischen Charakters doch vielleicht instruktiver sein dürfte.

Wir wollen nur die Grundeinteilung der Immunität in eine antibakterielle und eine antitoxische Form von dem obigen Schema beibehalten und uns zunächst der Betrachtung der letzteren zuwenden.

Nun wissen wir, daß die notwendige Voraussetzung jeder Toxinwirkung in der Verankerung des Giftes an die giftempfindlichen Organe besteht und daher an die Existenz geeigneter Rezeptoren geknüpft erscheint, ohne welche ja nach Ehrlichs Auffassung eine derartige chemische Bindung und Synthese nicht zu denken ist.

Fehlen daher in einem tierischen Organismus alle derartigen Rezeptoren für ein bestimmtes Toxin vollkommen, dann ist also auch jede Möglichkeit einer Giftwirkung desselben von vornherein ausgeschlossen, das betreffende Tier ist absolut giftfest und wir hätten hiermit bereits eine erste und fundamentale Form der antitoxischen Immunität kennen gelernt: die Immunität durch Rezeptorenmangel. — Es ist leicht vorauszusehen, daß diese Art der Giftfestigkeit durch eine besondere und sehr wichtige Eigenschaft ausgezeichnet sein muß.

Da nämlich nach Ehrlichs Theorie die Gegenwart geeigneter Rezeptoren nicht nur als Vorbedingung für die Giftwirkung, sondern auch für die Produktion von Antikörpern angesehen werden muß, so ist klar, daß bei dieser Form der Immunität jede Entstehung von Antitoxinen vollkommen ausgeschlossen ist, so oft man auch die Injektion des Toxins wiederholen mag. Das eingeführte Gift kreist dann eben, ohne gebunden zu werden, im freien Zustande so lange in den Gefäßen, bis es entweder durch Oxydations- oder Spaltungsvorgänge zerstört oder durch die Sekretionsorgane eliminiert wird, was natürlich je nach den besonderen Umständen des Falles sehr verschieden lange Zeit in Anspruch nehmen kann.

Die beiden Hauptkriterien der Immunität durch Rezeptorenmangel wären demnach: 1. vollkommene Unfähigkeit der Gewebe, das betreffende Toxin zu binden, und 2. das Ausbleiben jeder Antitoxinproduktion, und es obliegt uns daher nur noch zu untersuchen, ob Anhaltspunkte dafür vorliegen, daß diese zunächst nur theoretisch postulierte Immunitätsform tatsächlich auch in der Natur realisiert erscheint.

Nun hat Metschnikoff in seinem umfassenden Werke über die Immunität bei Infektionskrankheiten eine Reihe von Tatsachen und Beobachtungen mitgeteilt, welche wohl kaum einer anderen Deutung fähig sein dürften. Wir wollen uns damit begnügen, aus der Fülle des Materials nur ein einziges besonders instruktives Beispiel hier anzuführen.

Eidechsen, besonders aber Schildkröten sind selbst gegen große Mengen von subkutan injiziertem Tetanustoxin vollkommen immun. Bei einer im Aquarium gehaltenen Schildkröte konnte nun Metschnikoff noch vier Monate nach der Toxininjektion so große Giftmengen im Blute vorfinden, daß es mit Leichtigkeit gelang, Mäuse durch Einspritzung desselben unter tetanischen Erscheinungen zu töten, und bei einem anderen Exemplare derselben Spezies, das jedoch im Brutschrank bei 37° gehalten wurde, besaß das Blut noch zwei Monate nach der Einspritzung deutlich toxische Eigenschaften. Es kann somit keinem Zweifel unterliegen, daß bei diesen Tieren weder in der Kälte noch bei Bruttemperatur eine Bindung des Tetanustoxins an die Gewebe stattfindet

und daß daher nach EHRLICHS Auffassung ein Mangel an geeigneten Rezeptoren für dieses Gift bei der Schildkröte angenommen werden muß.

Dementsprechend konnte auch niemals auch nur eine Spur von Antitoxinproduktion bei dieser Tierspezies beobachtet werden, so daß also alle erforderlichen Bedingungen dafür erfüllt erscheinen, um die Immunität der Schildkröte gegen das Tetanustoxin in die erste Gruppe unseres Schemas einreihen zu dürfen.

Diese Giftfestigkeit ist natürlicherweise eine angeborene. Es gibt jedoch, wie wir noch sehen werden, auch Fälle, bei welchen erst im Verlaufe immunisatorischer Eingriffe ein Verlust gewisser Rezeptoren, ein Rezeptorenschwund zustande kommt, welcher dann natürlich ebenfalls zu einer Herabsetzung der Giftempfindlichkeit führen kann.

Nun ist zwar, wie bereits auseinandergesetzt, die Anwesenheit der giftbindenden Rezeptoren eine unerläßliche Vorbedingung für das Zustandekommen jeder Toxinwirkung. Daneben muß jedoch noch eine weitere Bedingung erfüllt sein, damit überhaupt Vergiftungserscheinungen auftreten können. Es müssen nämlich jene Zellen, welche das Toxin zu verankern imstande sind, auch für die Wirkung seiner toxophoren Gruppe empfänglich sein und durch dieselbe eine merkliche Schädigung und Beeinträchtigung ihrer normalen Funktionen erleiden. Denn fehlt diese Empfänglichkeit, so wird zwar das Toxin von den betreffenden Zellen absorbiert und gebunden werden, aber trotzdem keine irgendwie auffälligen Funktions- und Gesundheitsstörungen hervorrufen können. Es wird also in diesem Falle — und damit ist die zweite der möglichen Immunitätsformen charakterisiert, trotz der Bindung des Toxins an gewisse Gewebselemente dennoch jede Erkrankung des betreffenden Tieres ausbleiben.

Es ist klar, daß sich diese zweite Form der Immunität in einem sehr wesentlichen Punkte von der oben geschilderten ersten Art unterscheiden muß: dadurch nämlich, daß bei derselben die Fähigkeit der Antikörperproduktion in vollem Maße erhalten sein muß, da diese letztere ja nur von der Bindung des Toxins, nicht aber von seiner Giftwirkung abhängig erscheint, also zwar durch dessen haptophore, nicht aber durch dessen toxophore Gruppe bestimmt wird.

Auch für diese zweite Kategorie unseres Schemas läßt sich ein von METSCHNIKOFF herrührendes Beispiel anführen. Der Kaiman (Alligator mississippiensis) ist gegen Tetanusgift ebenso unempfänglich wie die Schildkröte und vermag große Giftdosen ohne jede Krankheitserscheinung zu ertragen. Gleichwohl ist der Mechanismus dieser Immunität zweifellos ein ganz anderer, denn das eingespritzte Toxin verschwindet bei diesen Tieren schon sehr rasch aus dem Kreislauf und es kommt binnen relativ kurzer Zeit zur Antitoxinproduktion. Besonders im Blute älterer Alligatoren konnte METSCHNIKOFF oft schon 24 Stunden nach der Einverleibung des Giftes deutliche antitoxische Wirkungen nachweisen, während dasselbe vorher — wie das Blut dieser Reptilien überhaupt — vollkommen wirkungslos war.

Es finden sich somit in diesem Falle — vollkommen übereinstimmend mit unserem Schema — eine starke Bindungsfähigkeit der Gewebe für das Tetanustoxin, eine energische Antitoxinproduktion und trotzdem eine absolute Giftimmunität, eine Trias von Phänomenen, die wir nur durch die Annahme erklären können, daß bei dem Alligator

eine vollkommene Unempfindlichkeit der Zellen für die Einwirkung der toxophoren Gruppe des Giftmoleküls bestehen muß.

Einen ganz abweichenden Mechanismus weist eine dritte Form von Giftimmunität auf. Wir haben bereits bei einer früheren Gelegenheit darauf hingewiesen, daß es Tiere gibt, welche nicht nur in den giftempfindlichen Organen Rezeptoren für die Verankerung eines bestimmten Toxins besitzen, sondern auch in Geweben, welche durch eine geringere physiologische Dignität und Empfindlichkeit ausgezeichnet erscheinen.

Sind nun gerade in denjenigen Zellterritorien, welche durch die toxophore Gruppe des betreffenden Giftes nicht beeinflußt werden, besonders große Mengen solcher Rezeptoren vorhanden oder ist deren Affinität zu dem Toxin eine größere, als diejenige der Rezeptoren empfindlicher Organe, so ist klar, was geschehen muß, wenn von irgend einer Körperstelle her Toxin zur Resorption gelangt. *Dasselbe wird mit großer Gier von den avideren oder durch ihre Überzahl prädominierenden Rezeptoren der giftfesten Gewebe absorbiert werden, während die empfindlicheren Organe bis zu einem gewissen Grade vor demselben bewahrt bleiben*, so daß also die ersteren hier eine ganz ähnliche *toxinablenkende Rolle* spielen würden, wie etwa in der Blutbahn kreisendes Antitoxin, welches das Gift nicht an den Ort seiner Wirkung gelangen läßt.

Zwar wird die auf diese Weise zustande kommende Form der Immunität niemals eine absolute sein können, da bei steigender Giftdosis schließlich eine Grenze erreicht werden muß, bei welcher die ablenkende Kraft der unempfindlichen Gewebe nicht mehr ausreicht, um den Zutritt des Toxins zu den empfänglichen Organen vollkommen zu verhindern. Immerhin wird dieselbe unter günstigen Umständen doch recht beträchtliche Grade annehmen können und zum Schutze der betreffenden Tiere gegen die Infektionserreger und ihre Gifte sehr wesentlich beitragen.

Nur unter einer Bedingung wird jedoch auch bei solchen relativ giftfesten Tieren eine hochgradige Giftempfindlichkeit zu beobachten sein: dann nämlich, wenn das Toxin auf solchem Wege in den Organismus eingeführt wird, daß eine Absorption durch unempfindliche Organe nicht stattfinden kann. Vor allem wird diese Bedingung dann erfüllt sein, *wenn das Gift direkt mit den empfänglichen Zellen in Berührung gebracht* wird, also beim Tetanustoxin zum Beispiel die Injektion intrazerebral vorgenommen wird. Denn dann wird dasselbe natürlich sofort von den Rezeptoren des betreffenden Organes verankert werden müssen und seine deletäre Wirkung entfalten, ohne daß der Mechanismus der Giftablenkung überhaupt Gelegenheit hätte, in Funktion zu treten.

Als charakteristische Merkmale dieser Immunitätsform wären somit zu verzeichnen: 1. eine starke Bindungsfähigkeit gewisser unempfänglicher Zellterritorien, 2. ausgiebige Fähigkeit zur Antikörperproduktion, 3. große Empfindlichkeit gegenüber bestimmten lokalen Applikationsweisen des betreffenden Giftes.

Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß die relative Immunität des Kaninchens gegen Tetanus aller Wahrscheinlichkeit nach auf diesen Mechanismus zurückzuführen sein dürfte. Wie ROUX und BORREL nachgewiesen haben, ist nämlich diese Tierspezies für die intrazerebrale Injektion des Tetanusgiftes außerordentlich empfindlich, und es genügt, ganz minimale Toxindosen direkt in die Gehirnsubstanz einzuspritzen,

um mit Sicherheit tötlichen zerebralen Tetanus hervorzurufen. Hingegen kann man den Kaninchen große Mengen des Starrkrampfgiftes unter die Haut injizieren, ohne daß mehr als leichte und bald vorübergehende tetanische Krampfanfälle eintreten würden.

Dieser auffällige Gegensatz zwischen der intrazerebralen und subkutanen Wirkungsweise des Tetanusgiftes weist wohl mit Notwendigkeit darauf hin, daß zwar im Gehirn des Kaninchens alle Vorbedingungen für eine intensive Toxinwirkung gegeben sein müssen, daß jedoch gleichzeitig in anderen Organen Schutzvorrichtungen existieren müssen, welche das subkutan eingeführte Gift verhindern, an die empfindlichen Nervenelemente heranzutreten. Dementsprechend haben wir denn auch bereits in der vorhergehenden Vorlesung betont, daß gerade das Kaninchen auch in giftfesten Organen nachweisbar große Mengen von Rezeptoren besitzt, welche imstande sind, im Wassermannschen Versuch Tetanusgift zu binden und nach Art des Antitoxins zu neutralisieren Das Meerschweinchen dagegen, das nur in Gehirn und Rückenmark die nötigen Rezeptormengen für dieses Toxin zu besitzen scheint, während sich alle anderen Gewebe desselben als unfähig erwiesen, antitoxisch zu wirken, ist daher auch durch eine weit größere Giftempfindlichkeit ausgezeichnet und zeigt nach Roux und Borrel keineswegs jene bebedeutenden Unterschiede, welche beim Kaninchen je nach der Applikationsweise des Giftes zutage treten. Die Übereinstimmung mit der Theorie ist also, wie man sieht, auch in diesem Falle eine vollkommene.

Wie groß die Unterschiede der Giftempfindlichkeit sein können, welche auf Grund dieser verschiedenartigen Mechanismen bei den diversen Tierspezies zutage treten, das mag noch durch die folgende Tabelle deutlicher illustriert werden. Dieselbe gibt die tötlichen Dosen des Tetanusgiftes bei subkutaner Applikationsweise, bezogen auf 1 g Körpergewicht der verschiedenen Tierarten an, wobei die letale Dosis für 1 g Pferdegewicht als Einheit gewählt ist. So braucht man für

1 g Pferd	1	Gifteinheit.
1 g Meerschweinchen	2	„
1 g Ziege	4	„
1 g Maus	13	„
1 g Kaninchen	2 000	„
1 g Huhn	200 000	„

Welcher Mechanismus dabei im speziellen Falle obwaltet, ist natürlich nicht immer leicht zu entscheiden. Vermutlich können jedoch auch mehrere Mechanismen gleichzeitig in Kraft treten, zumal dann, wenn das von den Mikroorganismen produzierte Toxin nicht einheitlicher Natur ist, sondern aus einer Reihe von Partialtoxinen besteht, deren jedes auf andere Zellrezeptoren einwirkt und mit anderen Affinitäten ausgestattet erscheint. Manche dieser Partialtoxine werden dabei nur bei gewissen Spezies geeignete Rezeptoren vorfinden, bei anderen aber infolge Rezeptorenmangels unwirksam bleiben können.

Alle drei bisher von uns besprochenen Mechanismen, durch welche sich der Organismus gegen die schädigende Einwirkung der Toxine zu schützen vermag, zeigen nun das gemeinsame Merkmal, daß sie sämtlich auf der besonderen Art und Verteilung der Rezeptoren in den verschiedenen Geweben beruhen. Da somit das wesentliche, immunitätverleihende Moment in diesen Fällen in der besonderen Beschaffenheit der Zellen und Gewebe zu erblicken ist, so pflegt man diese Formen

der Immunität als zelluläre oder histogene zusammen zu fassen und ihnen als humorale und hämatogene jene andere Art der Widerstandsfähigkeit gegenüber zu stellen, welche durch die Schutzwirkungen des Blutes bezw. der Körpersäfte bedingt erscheint.

Wie sich aus unserer Darstellung ergibt, sind die histogenen Formen der antitoxischen Immunität fast durchwegs angeboren, und nur in einzelnen speziellen Fällen, auf die wir zum Teil noch zurück zu kommen haben werden, mag durch Rezeptorenschwund, durch Verlust der Empfindlichkeit der Zellen für die toxophore Gruppe des Giftes oder auf andere Weise auch eine erworbene histogene Immunität zustande kommen.

Demgegenüber ist die humorale antitoxische Immunität fast stets eine erworbene und verdankt ihre Entstehung entweder direkt oder indirekt fast ausschließlich jenen Regenerationsvorgängen, welche wir bei Besprechung der EHRLICHschen Seitenkettentheorie näher geschildert haben.

Die bei den humoralen Formen der Giftimmunität im Blute zirkulierenden Antitoxine können nun aber doppelter Herkunft sein. Entweder stammen dieselben nämlich aus den Zellen und Geweben desselben tierischen Organismus, welcher ihnen seine Giftfestigkeit zu verdanken hat oder aber ihr Ursprungsort ist in einem fremden Individuum gleicher oder anderer Spezies zu suchen, und dieselben sind erst sekundär auf irgend einem Wege in die Blutbahn des betreffenden Tieres gelangt.

Da in diesem letzteren Falle der Organismus sich lediglich rezeptiv und passiv verhält und seine Immunität nicht seiner eigenen Anstrengung verdankt, sondern gewissermaßen nur die Früchte fremder Arbeit einheimst, hat EHRLICH, wie wir bereits wissen, diese Form der Immunität als passive bezeichnet und ihr als Gegensatz die aktive gegenüber gestellt, bei welcher die Schutzstoffe als Produkte der eigenen reaktiven Tätigkeit des Organismus entstehen und an das Blut abgegeben werden.

Auch den näheren Mechanismus dieser humoralen antitoxischen Immunität haben wir bereits zur Genüge erörtert und gesehen, daß das im Kreislauf befindliche Antitoxin etwa zur Resorption gelangtes Toxin sofort an sich fesselt, neutralisiert und auf diese Weise unfähig macht, auf die giftempfindlichen Zellen einzuwirken. Es ist selbstverständlich, daß dieser Mechanismus für die aktive Immunität genau der gleiche sein muß, wie für die passive, da es ja im allgemeinen für dessen Funktionieren gleichgültig sein muß, ob das giftablenkende Antitoxin in demselben oder in einem fremden Tierleibe erzeugt wurde.

Nichtsdestoweniger ist jedoch leicht einzusehen, daß in anderer Beziehung ein sehr bedeutender praktischer wie theoretischer Unterschied zwischen diesen beiden Formen der Immunität bestehen muß.

Während nämlich die aktive Immunität, die ja eine tiefgreifende Veränderung und Umstimmung des Stoffwechsels gewisser Zellgebiete voraussetzt, durch eine ganz außerordentliche Stabilität ausgezeichnet erscheint und monate-, ja selbst jahrelang anhalten kann, ist die passive Giftfestigung stets von mehr oder minder kurzer Dauer, da das eingeführte Antitoxin ja mit der Zeit durch die verschiedenen drüsigen Organe zur Ausscheidung gelangt oder auch im Organismus selbst zerstört wird, ohne daß neues Antitoxin von den betreffenden Zellen nachgeschafft wird.

So hat EHRLICH z. B. beobachtet, daß eine Maus, welche infolge der Einspritzung von 3,5 ccm hochwirksamen Antirizinserums eine passive Immunität von ungefähr 1300 erlangt hatte, 39 Tage später bereits nach Injektion der zweifach tödlichen Rizindosis in typischer Weise zugrunde ging, so daß man also annehmen muß, daß in dieser Zeit die große Menge des zugeführten Antitoxins fast vollständig aufgebraucht worden war. Häufig hält übrigens der durch eine Seruminjektion zu erzielende Impfschutz sogar noch erheblich kürzere Zeit — etwa 10—14 Tage — an und pflegt nur dann von etwas größerer Dauer zu sein, wenn das eingespritzte Immunserum von einem Tiere der gleichen Spezies herrührt, welcher auch das zu immunisierende Individuum angehört. Offenbar sucht sich eben der Organismus von den einverleibten fremdartigen Eiweißkörpern und wirksamen Substanzen bei weitem rascher und energischer zu befreien, als von dem gleichartigen Blutserum.

Umgekehrt tritt dagegen die Schutzwirkung bei der passiven Immunisierung ganz außerordentlich viel schneller ein, als bei der aktiven, bei welcher ja, wie wir bereits wissen, immer eine Frist von mehreren Tagen verstreicht, ehe genügende Antitoxinmengen produziert und an das Blut abgegeben sind, um eine deutliche Giftfestigung hervorzurufen.

Handelt es sich also im speziellen Falle darum, möglichst rasch hohe Immunitätsgrade zu erreichen, so wird man sich zweckmäßig der passiven Immunisierung bedienen. Will man jedoch eine möglichst andauernde Giftfestigung erzielen, so wird man zweifellos zur aktiven Immunisierung greifen müssen, wenn man nicht vorzieht, beide Verfahren miteinander zu kombinieren.

Noch in einer anderen Hinsicht unterscheiden sich aktive und passive Immunität sehr wesentlich voneinander. Ist nämlich aus dem passiv immunisierten Organismus einmal alles Antitoxin verschwunden und eliminiert, so verhält sich derselbe einer erneuten Toxinzufuhr gegenüber nicht anders wie ein normaler Organismus. Die passive Immunität ist also mit dem Antitoxin, ohne Spuren zu hinterlassen, einfach verloren gegangen.

Ganz anders liegen die Verhältnisse hingegen bei der aktiven Immunität. Wartet man nämlich bei einem aktiv immunisierten Tiere jenen Zeitpunkt ab, wo sich keine Antikörper mehr im Blutserum vorfinden, so ist dasselbe, wie v. DUNGERN gezeigt hat, durchaus noch nicht als normal zu betrachten, da dasselbe auf eine neuerliche Zufuhr der betreffenden Antigene nicht nur rascher mit der Produktion von Antikörpern zu reagieren vermag, als normale, nicht vorbehandelte Individuen, sondern auch absolut größere Mengen derselben erzeugt, und da dasselbe die im Blute zirkulierenden Antigene viel schneller an die Gewebe verankert, als vor der Immunisierung.

Auch wenn die aktiv immunisierten Tiere somit aufgehört haben, Antikörper zu erzeugen, wenn der hierzu erforderliche Reizzustand der Gewebe abgeklungen ist, bleiben somit im Organismus wichtige Veränderungen zurück, welche ohne Zweifel für den Verlauf einer neuerlichen Infektion oder Intoxikation von größter Bedeutung sein müssen, da sie denselben instand setzen, sich außerordentlich rasch wieder zu der ursprünglichen Höhe der aktiven Immunität zu erheben.

Man wird diesen veränderten Zustand der immunisierten Tiere, der zwar an und für sich keine Schutzwirkung zu entfalten vermag,

in welchem aber dennoch gesteigerte Abwehrkräfte schlummern, vielleicht nicht unzweckmäßig als latente und potentielle Form der antitoxischen Immunität bezeichnen können, welche rasch in die manifeste Form übergeht, sowie der Anstoß zur Antitoxinproduktion gegeben wird.

Natürlicherweise stellt auch diese latente aktive Immunität nur eine Steigerung der schon bei normalen Tieren vorhandenen Fähigkeit dar, Antitoxin zu produzieren. Es ist jedoch leicht einzusehen, daß gerade unter den Verhältnissen, wie sie bei dem Ausbruch der natürlichen Infektionskrankheiten obwalten, bei welchen ja nicht, wie bei unseren Laboratoriumsexperimenten, große Toxinmengen auf einmal in den Kreislauf gelangen, sondern die von den Mikroorganismen produzierten Giftstoffe nur langsam und nach Maßgabe ihrer Entstehung resorbiert werden — daß unter diesen Verhältnissen eine Beschleunigung und Steigerung der antigenetischen Reaktion des Organismus ein besonders wertvolles Hilfsmittel im Kampfe mit den Infektionserregern darstellen muß. Denn je schneller der Organismus imstande ist, sich gegen die ersten resorbierten Toxinspuren zu immunisieren, je größer der Antitoxinüberschuß ist, welchen derselbe gegen die Giftwirkung der Mikroorganismen zu mobilisieren vermag, desto weniger werden seine Gewebe durch die letztere zu leiden haben und desto größer werden die Chancen sein, daß der Infektionsprozeß in Genesung übergeht, beziehungsweise bereits im Keime erstickt wird.

Schließt man sich der gewiß sehr plausiblen Auffassung von Dungern an, nach welcher die vermehrte Bindungsfähigkeit der Gewebe aktiv immunisierter Tiere auf die Neubildung spezifischer Rezeptoren in deren Zellen zurückzuführen ist, so könnte diese Veränderung übrigens auch noch in anderem Sinne für diese Tiere von größtem Nutzen sein.

Sitzen nämlich die neugebildeten Rezeptoren hauptsächlich an weniger lebenswichtigen und vor allem an weniger giftempfänglichen Zellterritorien, so werden dieselben im Falle einer erneuten Toxinzufuhr nach genau dem gleichen Mechanismus giftablenkend wirken müssen, welchen wir früher, bei Besprechung des Typus 3 unseres Schemas, ausführlich erörtert haben.

Die nach Ablauf der Immunisierung und nach dem Verschwinden des Antitoxins aus dem Blute zurückbleibenden Veränderungen lassen sich demgemäß, soweit sie das Verhältnis der Gewebe und Zellen zu dem Toxin betreffen, in doppelter Weise charakterisieren. Erstens kann nämlich durch die Neubildung spezifischer Rezeptoren an geeigneter Stelle eine erworbene histogene Immunität geschaffen werden, zweitens aber tritt eine Erhöhung der antitoxinbildenden Fähigkeiten des Organismus ein, wie wir uns ausgedrückt haben, eine latente Immunität, welche jeden Augenblick in die manifeste Form umgesetzt werden kann, indem es nur einer geringen Toxinzufuhr bedarf, um außerordentlich rasch große Antitoxinmengen entstehen zu lassen.

Damit hätten wir die verschiedenen Mechanismen der antitoxischen Immunität, soweit dieselben heute bereits unserem Verständnis zugänglich erscheinen, so ziemlich erschöpft, und wir wollen dieselben nur nochmals, in übersichtlicher Form, tabellarisch zusammenstellen. Es ergibt sich dann das folgende Schema:

Antitoxische Immunität.

I. Histogen.

A. Durch Rezeptorenmangel
- a) angeboren,
- b) erworben (Rezeptorenschwund).

B. Durch Unempfindlichkeit für die toxophore Gruppe des Giftes
- a) angeboren,
- b) erworben (?).

C. Durch ablenkende Wirkung unempfindlicher Gewebe
- a) angeboren,
- b) erworben. (Entstehung neuer Rezeptoren in unempfänglichen Geweben.)

II. Hämatogen.

A. Aktiv.
- a) Manifeste Form: Reichliche Anwesenheit von Antitoxin im Blut,
- b) latente Form: Kein Antitoxin, aber gesteigerte Fähigkeit, solches zu produzieren.

B. Passiv.

Die Übertragung erfolgt
- a) durch die Placenta,
- b) durch Säugung,
- c) experimentell durch Injektion.

Im Anschluß an diese Erörterungen, welche uns mit den wichtigsten Formen der Resistenzsteigerung gegenüber den Toxinen bekannt gemacht haben, müssen wir nun auch mit ein paar Worten des manchmal zu beobachtenden gegenteiligen Phänomens gedenken, der Phänomens der gesteigerten Giftempfindlichkeit, der sogenannten Überempfindlichkeit.

Halten wir uns wieder an die Vorstellungen, welche uns die Ehrlichsche Theorie zur Erklärung der Giftwirkung an die Hand gibt, so ist klar, daß es der Hauptsache nach drei verschiedene Mechanismen geben wird, durch welche eine Steigerung der Empfänglichkeit zustande kommen kann. Zunächst könnte es sich hierbei um eine Erhöhung der Empfindlichkeit jener Gewebe, welche das Toxin zu verankern vermögen, für dessen toxophore Gruppe handeln, ein Vorgang, der uns seinem Wesen nach einstweilen vollkommen dunkel bleiben müßte, da wir ja derzeit nicht in der Lage sind, anzugeben, wodurch diese Empfindlichkeit bedingt wird und wie es kommt, daß die eine Art von Zellen durch die Verankerung des Toxins eine schwere Schädigung erleidet, während andere zellige Elemente trotz Absorption und Bindung der gleichen Giftmenge doch vollkommen intakt bleiben.

Ferner wäre es denkbar, daß eine Steigerung der Giftempfindlichkeit dadurch zustande kommt, daß die Zahl der Rezeptoren, welche an den empfindlichen Organen haftet, oder wenigstens deren Affinität zu dem Toxin sich vermehrt. Denn in diesem Falle würde natürlich ein größerer Bruchteil des im Blute zirkulierenden Toxins durch diese Organe gebunden werden als sonst, und es würde daher bereits eine geringere Giftdosis ausreichen, um dieselben Vergiftungserscheinungen hervorzurufen.

Endlich müßte auch eine Verminderung der an den unempfindlichen Geweben sitzenden Rezeptoren, welche eine giftablenkende Wirkung entfaltet hatten, den gleichen Effekt haben, indem dann die Hauptmenge des eingeführten Toxins nicht mehr in

gleichgültigen und widerstandsfähigen Organen gebunden würde, sondern direkt an die empfindlichen Stellen des Organismus gelangen müßte, um dort seine deletäre Wirkung auszuüben.

Das Phänomen der Überempfindlichkeit stellt sich nun nach den übereinstimmenden Beobachtungen der verschiedensten Autoren, unter denen nur v. BEHRING, KNORR, RANSOM, BRIEGER hier genannt sein mögen, besonders bei hochimmunisierten Tieren ein und äußert sich darin, daß dieselben trotz sehr bedeutenden Antitoxingehaltes ihres Blutserums oft schon nach relativ geringfügigen Giftdosen zugrunde gehen, und zwar unter den gleichen, typischen Vergiftungssymptomen, welche sich auch an normalen, nicht vorbehandelten Tieren zu äußern pflegen.

Hingegen zeigten passiv immunisierte Tiere keine derartige Überempfindlichkeit, so daß man also wohl annehmen muß, daß dieselbe innig mit den bei der aktiven Immunisierung eintretenden Veränderungen zusammenhängen dürfte und zweifellos auf histogene und nicht auf rein humorale Ursachen zurückzuführen ist.

Welcher der drei oben geschilderten Mechanismen tritt nun aber bei diesem merkwürdigen Phänomen der Überempfindlichkeit immunisierter Tiere in Kraft?

Einen ersten Anhaltspunkt für die Beantwortung dieser Frage liefert uns zunächst die bereits erwähnte Tatsache, daß diese Hypersensibilität bei Tieren zu beobachten ist, welche in ihrem Blutserum große Antitoxinmengen führen. Da unter diesen Umständen das eingespritzte Gift zweifellos reichlich Gelegenheit findet, mit dem zirkulierenden Antitoxin in Berührung zu treten und daher sicher neutralisiert wird, lange bevor es an die giftempfindlichen Organe gelangt, so bleibt nur eine einzige Annahme zur Erklärung dieses paradoxen Phänomens übrig: die Annahme nämlich, daß jene Rezeptoren, welche an den giftempfindlichen Zellen haften, eine größere Affinität zu dem Toxin besitzen als das Antitoxin selbst und daß daher die neutrale Verbindung dieser beiden Antagonisten, die sich im Blute gebildet hat, in den betreffenden Geweben wieder zerlegt wird. Dabei würde also das gebundene Antitoxin wieder in Freiheit gesetzt werden, das Toxin aber mit den avideren Gewebsrezeptoren in Verbindung treten, so daß also alle Vorbedingungen für das Zustandekommen einer Giftwirkung demnach erfüllt wären*).

Unterstützend wird dabei ein gleichzeitig eingetretener Rezeptorenschwund in unempfindlichen Organen mitwirken können, durch welchen der oben geschilderte Mechanismus der Giftablenkung ausgeschaltet wird und die Bindung des Giftes auf die höchstempfänglichen Zellterritorien eingeschränkt wird.

Daß ein derartiger Rezeptorenschwund wirklich bei hochimmunisierten Tieren eintreten kann, dafür spricht die mehrfach beobachtete Tatsache, daß solche Tiere bei lange fortgesetzter Behandlung mit dem

*) Auf ähnliche Weise erklärt sich auch das sogenannte KRETZsche „paradoxe Phänomen“. KRETZ zeigte nämlich, daß normale Tiere auf ein gewisses, genau äquilibriertes Toxin-antitoxingemisch nicht reagieren, wohl aber Tiere, welche vorher gegen das betreffende Toxin aktiv immunisiert worden waren. Offenbar hat also unter dem Einflusse der Immunisierung eine derartige Aviditätssteigerung der Gewebsrezeptoren stattgefunden, daß das eingespritzte neutrale Gemisch zerlegt und das Toxin an die Zellen gebunden wird.



Toxin schließlich in ein Stadium gelangen, wo sie kein Antitoxin mehr produzieren und auch ihre Giftempfindlichkeit vollkommen verloren haben — sich also ganz ähnlich verhalten, wie etwa die Schildkröte gegenüber dem Tetanustoxin. Man muß wohl annehmen, daß in solchen Fällen die betreffenden, einseitig überanstrengten Zellgebiete schließlich die Produktion der entsprechenden Seitenketten vollkommen einstellen und sich vor der weiteren Belastung ihres Stoffwechsels durch definitive Abstoßung dieser haptophoren Gruppen zu schützen suchen.

Wie man sieht, vermag also die Ehrlichsche Theorie auch über dieses scheinbar so paradoxe Phänomen der Überempfindlichkeit immunisierter Tiere einen vollkommen befriedigenden und mit den Tatsachen bestens harmonierenden Aufschluß zu geben. Damit könnten wir diesen Gegenstand verlassen und uns der Besprechung der antibakteriellen Immunität zuwenden, wenn nicht das erwähnte Phänomen des Rezeptorenschwundes wegen seiner besonderen biologischen Bedeutung noch einer kurzen Erörterung bedürftig wäre.

Zuerst sind Ehrlich und Morgenroth bei ihren Isolysinstudien auf diese wichtige Erscheinung aufmerksam geworden. Diese beiden Forscher fanden nämlich, daß das Blut einer Ziege, welches sich für ein bestimmtes Isolysin sehr empfindlich gezeigt hatte, nach einigen Wochen vollkommen resistent gegen dasselbe geworden war, und zwar, wie sich durch Bindungsversuche leicht feststellen ließ, infolge des vollkommenen Verlustes jener Rezeptoren, welche früher den Zwischenkörper des Isolysins verankert hatten.

Analoge Tatsachen haben dann Kossel, Camus u. Gley und Tchistovitch bei den Erythrocyten von Kaninchen beobachten können, welche gegen das giftige Aalserum immunisiert worden waren. Während nämlich die roten Blutkörperchen der normalen Kaninchen durch dieses heftige Blutgift sehr energisch zerstört werden, zeigten sich die Erythrocyten der immunisierten Tiere, auch wenn sie in völlig antitoxinfreier Flüssigkeit suspendiert wurden, absolut unempfindlich für dasselbe und hatten ihre giftbindenden Eigenschaften vollkommen eingebüßt. Es hatten somit diese Tiere neben ihrer ausgesprochenen humoralen antitoxischen Immunität auch eine sehr deutliche histogene oder zelluläre Immunität erworben, und zwar, wie man sieht, auf dem Wege des Rezeptorenschwundes.

Noch leichter und bequemer als an diesen immerhin exzeptionellen Fällen lassen sich jedoch die Erscheinungen des Rezeptorenschwundes an niederstehenden pflanzlichen Organismen, vor allem an den Bakterien studieren. Daß Bakterien, welche längere Zeit in spezifischem Immunserum fortgezüchtet werden, ihre Agglutinierbarkeit mehr oder weniger vollständig verlieren können, haben Ransom und Kitashima und später Walker an Choleravibrionen und Typhusbazillen beobachten können.

P. Th. Müller hat dann den Mechanismus dieser Veränderung näher untersucht und hat gefunden, daß mit der Abnahme der Agglutinierbarkeit dieser Bakterien auch eine Verminderung ihrer Bindungsfähigkeit für die spezifischen Agglutinine einhergeht oder, in Ehrlichs Sprache ausgedrückt, ein Verlust der betreffenden Rezeptoren, an welchen diese Antikörper anzugreifen pflegen, kurz, ein Rezeptorenschwund. Es sei gestattet, einen derartigen, genau quantitativ durchgeführten Versuch der Anschaulichkeit halber hier in extenso wiederzugeben.

Ein und derselbe Typhusstamm wurde einerseits auf gewöhnlicher Nährbouillon, andererseits auf einer 50fachen Bouillonverdünnung eines Immunserums vom Wirkungswerte 1:20000 gezüchtet, so daß also zwei verschiedene Varietäten erhalten wurden, welche in der nachfolgenden Tabelle als Typhus s (Serum) und Typhus b (Bouillon) bezeichnet sind.

Nach einer Anzahl von Überimpfungen — in unserem Falle handelte es sich um die 16. Generation — wurde dann sowohl die Agglutinierbarkeit als die Bindungsfähigkeit der beiden Stämme quantitativ miteinander verglichen. Letzteres geschah in der Weise, daß die agglutinierten Bakterien beider Varietäten durch die Zentrifuge von ihrer Suspensionsflüssigkeit getrennt wurden, worauf diese dann durch Zusatz einer bestimmten Quantität gewöhnlicher in Bouillon gezüchteter Typhusbazillen auf ihren restlichen Agglutiningehalt geprüft wurde. War tatsächlich die Absorptionsfähigkeit der beiden Varietäten eine verschiedene, so mußten also auch verschieden große Agglutininmengen in den entsprechenden abzentrifugierten Flüssigkeiten zurückgeblieben sein und diese mußten daher einen sehr verschiedenen Agglutinationstiter aufweisen.

Die übrigen Details dieser Versuche sind aus der folgenden Tabelle selbst am besten zu entnehmen.

	Agglutinierbarkeit		Titer der Suspensionsflüssigkeit	
Serum-verdünnung	1 ccm Bazillenaufschw. + 1 ccm Serumbouillon		1 ccm abzentrifug. Flüssigkeit + 0,5 ccm Aufschwemmung Ty b	
	Ty s	Ty b	Ty s	Ty b
50	++	++	++	++
100	++	++	++	++
200	+	++	++	++
500	+	++	++	0
1 000	0	++	++	0
2 000	0	++	++	0
5 000	0	++	0	0
10 000	0	++	0	0
20 000	0	+	0	0
50 000	0	0	0	0
100 000	0	0	0	0

++ = vollständige } Agglutination.
+ = unvollständige }

Betrachtet man nun die ersten drei Stäbe dieser Tabelle, so erkennt man sofort die beträchtliche Differenz, welche zwischen den beiden Varietäten in bezug auf ihre Agglutinierbarkeit besteht. War der Bouillonstamm noch bei einer Verdünnung von 1:10000 von dem Immunserum vollkommen agglutiniert worden, so zeigte der Serumstamm erst bei einer 100fach konzentrierteren Agglutininlösung positive Widalsche Reaktion.

Aber auch die letzten beiden Stäbe, welche den Agglutiningehalt der abzentrifugierten Suspensionsflüssigkeiten nach erfolgter Absorption durch die verschiedenen Bakterienvarietäten angeben, zeigen bedeutende Unterschiede. Es hatten nämlich die im Serum gezüchteten

Bazillen etwa 10mal so viel Agglutinin in der Flüssigkeit zurückgelassen, als die normalen, in Bouillon kultivierten, mit anderen Worten, die Bindungsfähigkeit der ersteren hatte erheblich abgenommen, und es war ein partieller Rezeptorenschwund eingetreten.

Diese Tatsache entbehrt übrigens, abgesehen von ihrem großen theoretischen Interesse, auch nicht aller praktischen Bedeutung. Denn da, wie wir gesehen haben, der längere Kontakt des Typhusbazillus mit den spezifischen Agglutininen zu einer Verminderung seiner Agglutinierbarkeit führt, so darf man erwarten, daß ähnliche Vorgänge sich auch im Organismus des Typhuskranken abspielen werden, der ja im Verlauf seiner Krankheit reichliche Agglutininmengen produziert. In der Tat haben sich in der letzten Zeit die Mitteilungen gemehrt, nach welchen direkt aus dem Blute oder aus den Organen von Typhusleichen gezüchtete Bazillen sich anfangs vollkommen indifferent gegen das spezifische Serum verhielten, allmählich aber, bei wiederholter Übertragung auf unsere gebräuchlichen Nährboden, die Agglutinierbarkeit vollkommen wiedererlangten und sich daher auch in dieser Beziehung wie in ihrem kulturellen und morphologischen Verhalten als echte Typhusbazillen dokumentierten. Man wird hieraus mit Notwendigkeit die praktische Konsequenz ziehen müssen, daß es nicht angeht, auf Grund eines negativ ausgefallenen Agglutinationsversuches bei einer frisch isolierten typhusähnlichen Kultur von vornherein die Diagnose auf Bacter. typhi abzulehnen, sondern daß man erst versuchen muß, durch eine Reihe von Überimpfungen die etwa verloren gegangene Agglutinationsfähigkeit wiederherzustellen, ehe man zu einem abschließenden Urteil berechtigt ist.

Auch die Empfindlichkeit für die baktericiden Serumwirkungen ist nach Versuchen von Eisenberg bei den frisch aus dem Organismus isolierten Bakterien geringer als bei länger im Laboratorium fortgezüchteten Stämmen. — Aus allen diesen Beobachtungen geht wohl zur Genüge hervor, welche wichtige Rolle der Rezeptorenschwund unter Umständen als Schutz- und Regulationsvorrichtung des tierischen oder pflanzlichen Organismus zu spielen vermag, und wir müssen uns nur noch fragen, auf welche Weise derselbe zustande kommen dürfte.

Auch hierfür ist es nicht schwer, an der Hand der Ehrlichschen Seitenkettentheorie eine plausible Erklärung zu finden. Züchten wir nämlich — um bei dem letztbesprochenen Beispiel zu bleiben — Typhusbazillen längere Zeit hindurch in spezifischem Immunserum, so werden die betreffenden Rezeptoren dieser Mikroorganismen naturgemäß unter dem beständigen Einfluß der Antikörper dieses Serums stehen und mit denselben in innige Verbindung treten müssen. Da nun nach Ehrlichs Anschauungen diese Rezeptoren eine wichtige Rolle bei der Ernährung und bei den normalen Stoffwechselvorgängen des Bazillus zu spielen haben, so ist klar, daß deren dauernde Besetzung durch Agglutinine oder andere Antikörper einer dauernden Ausschaltung ihrer physiologischen Funktionen gleichkommen muß. Nun scheinen die Bakterien nach allem nicht die Fähigkeit zu besitzen, sich dieser untauglich gewordenen Rezeptoren in ähnlicher Weise zu entledigen, wie die Zellen der höheren Tiere. Eine echte Antikörperproduktion ist bei denselben bis jetzt wenigstens noch nicht einwandfrei nachgewiesen worden. Unter diesen Umständen liegt aber die Vor-

stellung gewiß sehr nahe, daß diese außer Funktion gesetzten Rezeptoren allmählich einer Art von Inaktivitätsatrophie verfallen müssen, indem dieselben infolge ihrer Okkupation durch die Agglutinine auf die Stufe von überflüssigen und unnötigen Zellanhängseln herabsinken.

Etwas anders wird man sich den Vorgang des Rezeptorenschwundes bei den höher organisierten Lebewesen, etwa beim Warmblüter, vorzustellen haben.

Erinnern wir uns an das Beispiel der gegen Aalblut immunisierten Kaninchen, welche neben reichlicher Antitoxinproduktion einen deutlichen Rezeptorenschwund an ihren roten Blutkörperchen erkennen ließen.

Die Rezeptoren haben — so muß man mit EHRLICH annehmen — unter physiologischen Verhältnissen die Aufgabe, ein bestimmtes Zwischenprodukt des normalen Stoffwechsels an sich zu fesseln und der weiteren Verarbeitung zuzuführen. Wird nun aber durch die Immunisierung mit einem Gifte, welches zufälligerweise zu den nämlichen Rezeptoren Beziehungen besitzt, ein Antitoxin erzeugt und in die Zirkulation gebracht, so wird dieses natürlicherweise nicht nur imstande sein, das Toxin an sich zu reißen und zu neutralisieren, sondern es wird auch dieses supponierte Stoffwechselprodukt, das ja die gleiche haptophore Gruppe besitzen muß, wie das Toxin, verankern und auf diese Weise verhindern, an die Erythrocyten heranzutreten. Mit anderen Worten, das Antitoxin wird in diesem Falle nicht nur das Toxin, sondern auch dieses normale Zwischenprodukt von den Zellrezeptoren ablenken.

Auch auf diesem Wege werden somit die betreffenden Rezeptoren dauernd außer Funktion gesetzt, und das Resultat wird das gleiche sein müssen wie früher: Inaktivitätsatrophie und Rezeptorenschwund.

Natürlicherweise sind diese Erklärungsversuche lediglich hypothetischer Natur. Dagegen erscheint, wie wir gesehen haben, die Tatsache des Rezeptorenschwundes selbst als vollkommen sichergestellt, und seine große biologische Bedeutung dürfte wohl kaum einem Zweifel unterworfen sein.

Literatur.

METSCHNIKOFF, Die Immunität bei Infektionskrankh. Übersetzt von J. MEYER. Fischer, Jena, 1902.
ROUX u. BORREL, Annal. de l'inst. Pasteur, t. 12, 1898.
EHRLICH, Zeitschr. f. Hyg., Bd. XII, 1892.
v. DUNGERN, „Die Antikörper". Fischer, Jena, 1903.
v. BEHRING u. KITASHIMA, Berl. klin. Wochenschr., 1901.
KNORR, Münchn. med. Wochenschr., 1898.
RANSOM, Berl. klin. Wochenschr. 1901.
Ders., Deutsche med. Wochenschr., 1898.
EHRLICH u. MORGENROTH, Berl. klin. Wochenschr., III. Mitteilung, 1900.
KOSSEL, Berlin. klin. Wochenschr., 1898.
CAMUS u. GLEY, Arch. internat. de pharmacodyn., 1898.
Dies., Annal. de l'inst. Pasteur, 1899.
TCHISTOVITCH, Annal. de l'inst. Pasteur., 1899.
RANSOM u. KITASHIMA, Deutsche med. Wochenschr., 1898.
WALKER, Zentralbl. f. Bakt., 1. Abt., 1902.
P. TH. MÜLLER, Münchn. med. Wochenschr., 1903.
EHRLICH, Schlußbetrachtungen zu Nothnagels Handbuch, Bd. VIII, 1901.
EISENBERG, Zentralbl. f. Bakt., 1903.

XVII. Die Formen der antibakteriellen Immunität. Resistenzverminderung.

Wollen wir nun auch die verschiedenen Formen der antibakteriellen Immunität nach dem Mechanismus ihrer Wirksamkeit klassifizieren und systematisch zusammenstellen, so können wir uns mit Rücksicht auf die mannigfachen Andeutungen, die wir diesbezüglich bereits bei verschiedenen Gelegenheiten gegeben haben, ziemlich kurz fassen.

Das wesentliche Charakteristikum der antibakteriellen Immunität liegt, wie dies schon in dem Namen deutlich zum Ausdruck kommt, darin, daß die auf irgend einem Wege in den Organismus eingedrungenen Keime daselbst nicht die Möglichkeit vorfinden, sich in genügendem Maße zu vermehren und vom Orte der Invasion weiter zu verbreiten, um durch ihre verschiedenartigen giftigen Produkte eine schwerere Erkrankung desselben hervorzurufen.

Diese Behinderung des Bakterienwachstums kann nun prinzipiell in doppelter Weise zustande kommen. Es kann nämlich einerseits der Organismus mit seinen verschiedenartigen Geweben und Säften ein ungünstiges Kulturmedium für die betreffenden Keime darstellen, das sich in dieser Beziehung nicht anders verhält, als andere ungeeignete Nährböden lebloser Natur und das speziell keinerlei direkt agressive Eigenschaften besitzt, oder aber es kann sich hierbei um direkt bakterienfeindliche, keimtötende Qualitäten der Zellen, Gewebe und Flüssigkeiten handeln, welche als zweckmäßige Abwehrvorrichtungen des Organismus aufzufassen sind.

So können, um zunächst bei dem ersteren dieser beiden Mechanismen zu bleiben, die im tierischen Organismus herrschenden Temperaturverhältnisse, der osmotische Druck der Gewebssäfte, deren Alkaleszenzgrad, die Beschaffenheit der zur Verfügung stehenden stickstoffreien und stickstoffhaltigen Substanzen derartige sein, daß gewisse Mikroorganismen in diesen Medien von vornherein nicht gedeihen können, sondern, um einen naheliegenden Vergleich aus der Physiologie der höheren Lebewesen zu gebrauchen, in demselben verhungern oder ersticken.

Die Immunität der meisten Tiere gegenüber der großen Zahl harmloser Saprophyten, welche deren unmittelbare Oberfläche und ihre Umgebung bevölkern, dürfte wohl zum Teil auf diesen Mechanismus zurückzuführen sein, zumal in jenen Fällen, wo die betreffenden Bakterien, wie gewisse im Wasser lebende Arten, überhaupt nicht bei Bluttemperatur zu wachsen vermögen.

Aber auch bei echten pathogenen Bakterienarten scheint dieser Mechanismus in besonderen Fällen wenigstens mitwirkend beteiligt zu sein, und wir haben bereits in einer früheren Vorlesung das hierher gehörige Beispiel des Milzbrandbazillus zitiert, der für gewisse Kaltblüter

und Vögel — also für Tierspezies, deren Bluttemperatur nicht unerheblich von der der Säugetiere abweicht — normalerweise nicht pathogen ist, der aber durch systematische Gewöhnung an diese für ihn ungünstigen Temperaturverhältnisse dahin gebracht werden kann, auch die genannten Tiere zu infizieren und unter den typischen septikämischen Erscheinungen zu töten.

Man wird wohl annehmen dürfen, daß in diesem Falle in der Tat die Immunität auf die abnormen Wachstumsbedingungen zurückgeführt werden muß, welche der Anthraxbazillus in dem ungewöhnlich niedrig oder hoch temperierten Organismus dieser Tiere vorfindet. Allerdings kann aber doch nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, daß daneben nicht noch gewisse Abwehrvorrichtungen in Kraft treten, da ja der Anthraxbazillus ohne Zweifel unter abnormen und ungünstigen Ernährungsverhältnissen für Schädigungen aller Art bei weitem empfindlicher sein muß als unter optimalen Wachstumsbedingungen und da daher der Einfluß der Temperatur in diesem Falle ganz gut auch ein indirekter sein kann.

Wie man sieht, läßt sich also in praxi nicht immer eine scharfe Trennung zwischen den beiden genannten Mechanismen bewerkstelligen und nicht immer entscheiden, welcher von beiden im gegebenen speziellen Falle von ausschlaggebender Bedeutung für das Zustandekommen der Immunität ist. Es kann jedoch keinem Zweifel unterliegen, daß der an zweiter Stelle angeführte Mechanismus, bei welchen also bakterienfeindliche Abwehrvorrichtungen des Organismus in Aktion treten, nicht nur der bei weitem interessantere, sondern auch der biologisch wichtigere sein dürfte und jedenfalls auch bis jetzt am eingehendsten studiert wurde.

Haben wir das Schicksal der Mikroorganismen in einem ungünstigen Nährboden mit dem Ersticken oder Verhungern verglichen, so werden wir die Einwirkung der bakterienfeindlichen Stoffe des Tierleibes auf die Krankheitserreger mit einer Vergiftung oder chemischen Zerstörung derselben in Parallele setzen dürfen, und wir werden nach den Auseinandersetzungen früherer Vorlesungen unterscheiden müssen zwischen einer intrazellulären und einer extrazellulären Bakterienvernichtung. Erstere setzt, wie wir wissen, als vorbereitenden Vorgang die Aufnahme der betreffenden Mikroorganismen durch die zelligen Elemente, also deren Phagocytose voraus, letztere hingegen bedarf keines derartigen einleitenden Aktes, sondern kann sofort nach dem Eindringen der pathogenen Keime in die Gewebe vor sich gehen, vorausgesetzt, daß am Orte der Invasion genügende Mengen bactericider Substanzen angehäuft sind.

Manche Stellen der äußeren oder inneren Körperoberfläche, von welchen aus die Mikroorganismen Eintritt in die Gewebe finden, sind nun schon normalerweise durch die Anwesenheit großer Mengen von Phagocyten ausgezeichnet, welche zu lymphoiden Organen angeordnet sind; andere Körperstellen hingegen verfügen über keine derartigen lmyphatischen Schutzapparate, und eine wirksame Phagocytose kann in diesem Falle nur dann eintreten, wenn große Mengen von Wanderzellen durch die positiv chemotaktischen Stoffe angelockt werden, welche die Mikroorganismen produzieren.

Auch die bakteriolytischen Stoffe können entweder schon normalerweise am Orte der Bakterieninvasion zugegen sein oder aber daselbst fehlen und erst von einer anderen Stelle des Körpers beschafft werden.

Da die Lysine, wie wir wissen, komplexer Natur sind und aus zwei verschiedenen, in ihren Mengenverhältnissen voneinander unabhängigen Komponenten bestehen, so ist also die Gegenwart beider Bestandteile, des Komplements sowohl wie der bakteriolytischen Ambozeptoren, an der Infektionsstelle unerläßlich, wenn das Wachstum der eingedrungenen Mikroorganismen erfolgreich unterdrückt werden soll. Fehlt jedoch, wie das in manchen Fällen wahrscheinlich ist, die eine oder die andere dieser beiden Komponenten am Orte der Bakterienniederlassung, dann werden sich die Keime in der ersten Zeit ungestört vermehren können und lokale Schädigungen hervorrufen, welche zu reaktiven Vorgängen Veranlassung geben und bewirken, daß die fehlenden Schutzstoffe in möglichster Eile herbeigeschafft werden.

Dieser reaktive Prozeß wird rascher zum Ziele führen, wenn diese Schutzstoffe bereits an anderen Stellen des Organismus fertig vorgebildet sind und also nur des Transportes nach dem Invasionsherde bedürfen; er wird längere Zeit in Anspruch nehmen, wenn diese Stoffe erst neu von den zelligen Elementen produziert werden müssen.

Für den Transport dieser bereits normalerweise im Organismus vorhandenen bakteriolytischen Komponenten kommen nun einerseits die Gewebsflüssigkeiten, Blut, Lymphe bezw. die Exsudat- und Transsudatflüssigkeiten in Betracht, welche unter dem Einflusse des Reizes, den die Stoffwechselprodukte der Bakterien auf die Gefässe des lädierten Bezirkes ausüben, in reichlicherer Menge herbeiströmen, andererseits aber die weißen Blutkörperchen, die Wanderzellen, welche wir ja in früheren Vorlesungen als die mutmaßlichen Quellen mancher Arten von Komplementen, vielleicht auch gewisser Ambozeptoren, kennen gelernt haben.

Da nun aber ein derartiger Zufluß von Säften und zelligen Gebilden durch eine ganze Reihe von mehr oder weniger stark reizenden Substanzen verschiedenster Provenienz erzeugt werden kann, so leuchtet ein, daß es möglich sein muß, durch Einverleibung solcher Stoffe eine lokale Anhäufung bakteriolytischer Agentien hervorzurufen und auf diese Weise eine Steigerung der Widerstandsfähigkeit zu erzielen.

In der Tat ist es seit langem bekannt — und Issaeff hat diese Tatsache in sorgfältig durchgeführten Experimenten studiert —, daß man durch intraperitoneale Einspritzung von physiologischer Kochsalzlösung, von Harn, Bouillon, Serum, Nucleinlösung, Tuberkulin u. s. f. eine erhöhte Resistenz gegenüber verschiedenen Krankheitserregern schaffen kann, welche dem Mechanismus ihrer Entstehung nach natürlich nicht spezifischer Natur ist. Ebenso selbstverständlich ist ferner, daß diese vermehrte Widerstandsfähigkeit, die ja nur auf der lokalen Konzentration bakteriolytischer Substanzen und nicht auf einer allgemeinen Veränderung des Gesamtorganismus beruht, auch nur dann in Erscheinung zu treten vermag, wenn die Vorbehandlung mit einem der genannten Stoffe an derselben Körperstelle erfolgt, wie die nachträgliche Infektion. So kann man z. B. Meerschweinchen durch solche intraperitoneale Injektionen derart präparieren, daß sie die mehrfach tödliche Dosis virulenter Typhusbazillen ohne weiteres vertragen, wenn dieselbe in die Bauchhöhle eingeführt wird. Hatte hingegen die präparatorische Einspritzung subkutan stattgefunden, so ist der schützende Effekt derselben gegenüber der intraperitonealen Infektion zum mindesten ein sehr zweifelhafter. — Endlich ist leicht einzusehen, daß dieser Zustand gesteigerter Resistenz stets nur ein sehr vorübergehender sein kann und häufig schon nach 48 Stunden im Abnehmen begriffen ist, da der-

selbe ja lediglich an die lokalen, durch die reizende Injektion gesetzten Veränderungen geknüpft erscheint und daher mit diesen spurlos wieder verschwindet.

Wie man sieht, unterscheidet sich also diese Form der gesteigerten Widerstandsfähigkeit in verschiedenen Punkten sehr wesentlich von der spezifischen Immunität, und PFEIFFER hat, um diesen Unterschied auch äußerlich zum Ausdruck zu bringen, den Vorschlag gemacht, dieselbe von der echten Immunität sensu strictiori abzutrennen und als Pseudoimmunität oder als künstliche Resistenz zu bezeichnen.

Sind die zur Abtötung der betreffenden Keime erforderlichen Komponenten der Bakteriolysine — fast stets wird es sich hierbei um die Ambozeptoren handeln — im Organismus entweder gar nicht oder doch nur in ungenügender Menge vorhanden, dann kann eine möglichst rasche Neubildung derselben noch imstande sein, den lokalen Infektionsprozeß zu lokalisieren und zum Stillstand zu bringen. Diese Neubildung kann sich, wie wir wissen, an verschiedenen Stellen des Organismus vollziehen: entweder nämlich am Orte der Infektion selbst oder aber fern von demselben, in den blutbildenden, lymphoiden Organen, Milz, Knochenmark und Lymphdrüsen, welche ja auch die Zentren der Antikörperproduktion darstellen.

Bei der Besprechung des zeitlichen Verlaufs der Antikörperproduktion haben wir gesehen, eine wie beträchtliche Beschleunigung dieser Vorgang durch die Immunisierung erfahren kann, und es ist wohl einleuchtend, daß ein derartig präparierter Organismus, auch wenn sich zur Zeit der Infektion keine bakteriolytischen Ambozeptoren mehr in seinen Säften vorfinden, doch durch die größere Schnelligkeit, mit welcher er dieselben im Notfalle herbeizuschaffen vermag, vor dem nichtimmunisierten in großem Vorteil sein muß.

Zweifellos wird auch die Lokalität, an welcher die Antikörperproduktion stattfindet, hierbei unter Umständen von Einfluß auf die Schnelligkeit sein können, mit welcher die eingedrungenen Mikroorganismen vernichtet werden. Denn damit z. B. in den fernliegenden lymphoiden Organen eine derartige antigenetische Reaktion ausgelöst werden kann, ist zuerst erforderlich, daß eine genügende Menge bakterieller Substanzen am Orte der Invasion frei wird, in die Säftezirkulation gerate und diesen Organen zugeführt werde; ist dann die Antikörperproduktion im Gange, dann muß erst der Gehalt des Serums an wirksamen Substanzen eine gewisse Höhe erreichen, bis sich deren Wirkung auch an der Läsionsstelle geltend machen kann, und es vergeht also eine relativ lange Zeit vom Momente der Infektion bis zum ersten Eintreffen der bakteriolytischen Substanzen. Diese Zeitdauer ist natürlich eine bedeutend kürzere, wenn die Antikörper am Orte der Invasion selbst produziert werden, da sich dieselben ja in diesem Falle sofort in innigem Kontakt mit den abzutötenden Mikroorganismen befinden und nicht erst eines langen Transportes bedürfen, um ihre Wirksamkeit entfalten zu können.

Je länger natürlich in solchen Fällen das Eintreffen der bakteriolytischen Substanzen auf sich warten läßt, desto weiter werden unterdessen die lokalen Veränderungen, welche durch die Wucherung der Bakterien hervorgerufen werden, ihren Fortschritt nehmen, desto intensiver und ausgeprägter werden die Krankheitserscheinungen sein, die sich an dieselben anschließen, und desto niederer wird der Immunitätsgrad sein, welchen wir dem betreffenden Organismus zuerkennen können.

Wie man sieht, ergeben sich also, je nach der Intensität und Schnelligkeit aller der geschilderten Vorgänge, alle möglichen Übergangs- und Zwischenstufen zwischen der absoluten Unempfänglichkeit eines tierischen Organismus für einen bestimmten Krankheitserreger und dem entgegengesetzten Extrem, seiner höchsten Empfindlichkeit. Es ist wohl einleuchtend, daß unter diesen Umständen die genaue Analyse, welcher der genannten Mechanismen im speziellen Falle die Widerstandsfähigkeit veranlaßt, noch erheblich schwieriger sein muß als bei der antitoxischen Immunität, und daß daher auch, wenn wir von der aktiven und passiven spezifischen Immunität, die ja ein sehr eingehendes Studium erfahren haben, absehen, nur wenige Fälle wirklich als geklärt gelten können. Besonders auf dem Gebiete der natürlichen Immunität bleibt also der Zukunft die Beantwortung noch mancher wichtigen Frage vorbehalten.

Der Übersichtlichkeit halber wollen wir die bei der antibakteriellen Immunität ins Spiel kommenden Faktoren und die Art, wie dieselben in Funktion treten, nochmals schematisch zusammenstellen.

Antibakterielle Immunität

bedingt

I. durch mangelnde Eignung des Organismus, als Nährboden zu dienen;

II. durch antibakterielle Abwehrvorrichtungen.

- a) Phagocytose:
  - α) die Phagocyten sind bereits am Orte der Invasion vorhanden;
  - β) sie müssen erst dorthin auswandern.
- b) Baktericide Substanzen:
  - α) Komplement und Ambozeptor sind am Ort der Invasion vorhanden.
    - 1. Normale Ambozeptoren:
      - α) normale Komplementmenge,
      - β) künstlich gesteigerte Komplementmenge (künstliche Resistenz, Pseudoimmunität);
    - 2. Immun-Ambozeptoren (erworbene Immunität):
      - α) selbsterzeugte: aktive Immunität,
      - β) fremde: passive Immunität.
  - β) Ambozeptor ist vorhanden, Komplement fehlt. Letzteres wird herbeigeschafft
    - 1. durch vermehrte Säftezirkulation,
    - 2. durch Wanderzellen.
  - γ) Komplement ist vorhanden, Ambozeptor fehlt. Letzterer wird herbeigeschafft.
    - a) ohne neugebildet zu werden
      - 1. durch vermehrte Zirkulation,
      - 2. durch Wanderzellen;
    - b) Ambozeptor wird neugebildet
      - 1. am Ort der Invasion,
      - 2. fern vom Ort der Invasion:
        - α) mit normaler Geschwindigkeit,
        - β) beschleunigt (bei erworbener spezifischer Immunität).

In anderer Anordnung:

Antibakterielle Immunität.

I. Natürlich, angeboren:

- a) der Organismus ist ungeeignet, als Nährboden zu dienen;
- b) am Ort der Infektion finden sich Ambozeptoren und Komplement: Bakteriolyse;
- c) es finden sich nur Ambozeptoren und kein Komplement. Letzteres wird jedoch durch reaktive Vorgänge herbeigeschafft:
  - 1. durch vermehrte Saftzirkulation,
  - 2. durch Wanderzellen;

d) es findet sich Komplement, aber kein Ambozeptor. Letzterer wird neu gebildet
   1. lokal,
   2. in den lymphoiden, blutbildenden Organen;

e) es tritt Phagocytose ein mit intrazellulärer Bakteriolyse:
   1. die Phagocyten sind bereits am Ort der Invasion zugegen,
   2. sie wandern erst herzu.

II. Künstlich vermehrt, nicht spezifisch (Pseudoimmunität) durch Injektion reizender Stoffe bedingte lokale Anhäufung von Phagocyten bezw. Bakteriolysinen.

III. Natürlich erworbene spezifische Immunität.

IV. Künstlich erworbene spezifische Immunität.

I. Aktive Immunität:

a) reichliche Anwesenheit spezifischer Ambozeptoren im Blut und den Säften;

b) keine fertigen spezifischen Ambozeptoren, aber vermehrte Fähigkeit, solche zu produzieren.

II. Passive Immunität:

spezifische Ambozeptoren im Blute, aus fremdem Organismus stammend.

Wir haben nun bereits mehrfach darauf hingewiesen, daß der Immunitätsgrad des Einzelindividuums keine unveränderliche Größe darstellt, sondern unter Umständen recht beträchtlichen Schwankungen unterliegen kann. Damit waren nicht nur die aktive oder passive spezifische Immunität gemeint, welche der Organismus auf natürlichem oder künstlichem Wege erwerben kann, sondern vor allem auch jene Variationen der natürlichen nichtspezifischen Widerstandsfähigkeit gegenüber gewissen Krankheitserregern, welche durch die verschiedensten äußeren oder inneren Ursachen hervorgerufen werden können.

Die klinische Erfahrung wie das Tierexperiment haben eine große Reihe von Einflüssen auf den Organismus kennen gelehrt, welche eine derartige Änderung — meist eine Verminderung der Resistenz, einen Verlust der Immunität, eine Erhöhung der Empfänglichkeit bedingen.

Daß ungünstige Lebensbedingungen wie mangelhafte, qualitativ oder quantitativ unzureichende Ernährung, übermäßige Anstrengungen, ungesunde, unreinliche Wohnungen, Erkältungschädlichkeiten, ferner auch psychische Traumen, Kummer, Sorgen usf. imstande sind, die Disposition des Menschen für manche Infektionskrankheiten zu erhöhen, ist eine zu allbekannte Tatsache, als daß wir nötig hätten, länger bei derselben zu verweilen. Hingegen wollen wir einige der mannigfaltigen Versuche, diese Verhältnisse auch im Tierexperimente nachzuahmen und die normalerweise bestehende Immunität gewisser Spezies gegenüber bestimmten pathogenen Bakterien zu brechen, hier in Kürze erwähnen.

Vor allem verdienen hier die vielzitierten Versuche von Canalis und Morpurgo angeführt zu werden, welche zeigen konnten, daß Tauben durch andauernde Nahrungsentziehung konstant ihre normalerweise sehr beträchtliche Widerstandsfähigkeit gegenüber dem Milzbrandbazillus einbüßen. Dauerte hierbei die Hungerperiode nur wenige Tage, so war es noch möglich, die Tiere durch nachträgliche Nahrungszufuhr zu retten; hatten dieselben jedoch einmal 8—9 Tage gehungert, so waren die Veränderungen des normalen Stoffwechsels dieser Tauben so hochgradige, daß der Verlust der Immunität ein definitiver war und auch durch reichliche Fütterung nicht mehr wettgemacht werden konnte. Viel geringer war der Einfluß der Nahrungsentziehung beim Huhn. Hier gelang es niemals, tödlichen Milzbrand hervorzurufen, wenn die

Tiere erst vom Augenblick der Infektion ab hungern gelassen wurden, sondern es bedurfte hierzu stets einer vorläufigen 3–7 tägigen Hungerperiode. Weiße Ratten waren durch Nahrungsentziehung überhaupt nicht für Milzbrand empfänglich zu machen.

Noch energischer als die Nahrungsentziehung wirkte bei den Versuchen von PERNICE und ALESSI die Wasserentziehung im Sinne einer Resistenzverminderung ein, indem es gelang, durch Durstenlassen sowohl Hunde als Tauben und Hühner ihrer Immunität gegenüber dem Anthraxbazillus zu berauben. Hingegen zeigten sich wiederholte energische Aderlässe in dieser Beziehung vollkommen wirkungslos, wohl der beste Beweis dafür, daß es sich bei dem Verluste der Immunität in diesen Fällen nicht einfach um eine Herabsetzung des allgemeinen Kräftezustandes, um eine Schwächung der vitalen Energie, sondern um ganz bestimmte qualitative und quantitative Änderungen des Stoffwechselgetriebes handeln dürfte.

CHARRIN und ROGER ließen Ratten in einer Tretmühle bis zur hochgradigen Ermüdung laufen und konnten dieselben in diesem erschöpften Zustande erfolgreich mit Milzbrandbazillen infizieren, obwohl diese Tiere normalerweise recht widerstandsfähig gegen dieselben zu sein pflegen.

GIBIER machte die interessante, von anderen Forschern vollauf bestätigte Beobachtung, daß Frösche bei 37° C ihre natürliche Immunität gegenüber dem Milzbrandbazillus verlieren, und umgekehrt konnte ERNST zeigen, daß diese Amphibien, welche bei niedriger Temperatur einer Infektion mit dem Bacillus ranicida unfehlbar erliegen, durch Einbringen in einen auf 25° C eingestellten Brutschrank gegen diesen Mikroorganismus immun gemacht werden können. Auch bei höheren Tieren sind derartige Temperaturänderungen des umgebenden Mediums oft von einem Verluste der Wiederstandsfähigkeit gegen manche Krankheitserreger gefolgt. PASTEUR und JOUBERT und später WAGNER haben z. B. Hühner durch Eintauchen in Wasser von 25° C, also durch Wärmeentziehung, für Milzbrand empfänglicher machen können, LIPARI hat gefunden, daß vorübergehend abgekühlte Tiere der Infektion mit Pneumokokken leichter erliegen als die normalen Kontrolltiere, und LODE ist bei seinen Studien über die Beeinflussung der individuellen Disposition zu Infektionskrankheiten durch Wärmeentziehung für eine ganze Reihe von Krankheitserregern zu ganz analogen Resultaten gelangt.

Endlich sind noch eine Anzahl von Giftstoffen, von denen wir hier nur die Narkotika, wie Opium und Chloralhydrat, und vor allem auch den Alkohol hervorheben wollen, imstande, die Immunität vieler Tierspezies zu brechen und dieselben für manche Mikroorganismen empfänglich zu machen, denen sie unter normalen Verhältnissen ohne weiteres Widerstand zu leisten vermögen — eine Tatsache, die ja auch in der menschlichen Pathologie mannigfaltige und allbekannte Analogien besitzt.

Fragen wir uns nun, nach welchem Mechanismus denn dieser Verlust der Immunität eigentlich vor sich geht, so müssen wir gestehen, daß wir darüber nur recht wenig Sicheres auszusagen vermögen. Bei dem übermächtigen Interesse, welches die Erscheinungen der erworbenen spezifischen Immunität in den letzten Jahren für sich in Anspruch genommen haben, ist die Erforschung der natürlichen nichtspezifischen Widerstandsfähigkeit und ihrer Alterationen etwas in den Hintergrund gedrängt worden und hat mit den übrigen Gebieten der Immunitäts-

lehre nicht gleichen Schritt halten können. Dazu kommt noch, daß gerade bei dem Problem der Resistenzverminderung und ihrer Ursachen eine Verallgemeinerung noch weniger zulässig erscheint als sonst und daher eigentlich jeder einzelne Fall ganz besonders untersucht und beurteilt werden müßte, eine Aufgabe, deren Lösung natürlich einen ganz außerordentlichen Aufwand an Mühe und Scharfsinn erfordern würde und de facto bis jetzt nur in ganz geringem Umfange in Angriff genommen wurde. Unter diesen Umständen bleibt uns daher nichts anderes übrig, als an der Hand des oben gegebenen Schemas die verschiedenen Möglichkeiten durchzugehen, welche eine Resistenzverminderung bedingen könnten, die verschiedenen Mechanismen des Immunitätsverlustes zu konstruieren und an geeigneter Stelle die wenigen Tatsachen einzuflechten, welche hierüber bekannt geworden sind.

1. Eine Verbesserung der Wachstums- und Ernährungsbedingungen, welche der betreffende widerstandsfähige Organismus den Krankheitserregern darbietet, wird wohl nur in exzeptionellen Fällen für den Verlust der Immunität verantwortlich gemacht werden können. Wir haben einen derartigen Fall, bei welchem dieser Mechanismus wenigstens mitbeteiligt sein dürfte, bereits zu Beginn dieser Vorlesung erwähnt und betont, daß daneben aber noch andere Deutungen möglich sind.

2. Ein Versagen phagocytärer Schutzeinrichtungen müßte ebenfalls geeignet sein, die Widerstandsfähigkeit des tierischen Organismus zu brechen. Wie wir bei Besprechung der Phagocytose erwähnt haben, bezieht in der Tat METSCHNIKOFFS Schule die resistenzvermindernde Wirkung der Narkotika auf eine Lähmung der weißen Blutkörperchen, welche während der Dauer ihrer Narkose nicht imstande sein sollen, Mikroorganismen oder andere geformte Elemente in ihr Inneres aufzunehmen und zu zerstören.

Allerdings haben wir schon damals darauf hingewiesen, daß auch hier der unmittelbare Zusammenhang zwischen der durch die genannten Giftstoffe hervorgerufenen Beeinträchtigung der Motilität der weißen Blutkörperchen und der Resistenzverminderung durchaus nicht bewiesen erscheint, sondern höchstens eine gewisse Wahrscheinlichkeit für sich in Anspruch nehmen kann und daß andere Erklärungsversuche mindestens ebenso berechtigt sein dürften.

3. Eine Reihe weiterer Mechanismen, welche den Verlust der Immunität bedingen können, würden auf der mangelhaften Funktion der bakteriolytischen Schutzvorrichtungen des Organismus beruhen.

Vor allem käme hier die verminderte Produktion gewisser Komplemente in Betracht, welche tatsächlich bei manchen schweren Schädigungen des Organismus beobachtet wurde. So haben EHRLICH und MORGENROTH bei phosphorvergifteten Tieren gewisse hämolytische Komplemente aus dem Blutserum verschwinden sehen, METALNIKOFF bei chronischen Eiterungen, BENDIVEGNA und CARINI bei verschiedenen äußeren Einflüssen, wie Hunger und Vergiftungen, ABBOT und BERGEY bei chronischem Alkoholismus. Es ist jedoch die Wirkung solcher Schädigungen durchaus nicht immer die gleiche, und nicht selten findet man bei derartigen schwer erkrankten Tieren gleichwohl normalen oder sogar vermehrten Komplementgehalt.

Diese Tatsache wird leichter verständlich, wenn man bedenkt, daß die Regeneration der Komplemente im allgemeinen ziemlich leicht und rasch vor sich zu gehen scheint. Dies beweisen die interessanten Versuche von SCHÜTZE und SCHELLER, welche Kaninchen große Mengen

gewaschenen Ziegenblutes in die Ohrvene einspritzten und hierbei beobachten konnten, daß deren Serum binnen ganz kurzer Zeit seine lösenden Eigenschaften gegenüber dieser Art von Erythrocyten vollkommen verliert. Wie eine genauere Analyse dieser Erscheinung lehrte, war hierbei der ganze Komplementgehalt des Serums durch die eingeführten Blutkörperchen gebunden und aufgebraucht worden. Schon nach 2—4 Stunden, vom Moment der Bluteinspritzung an gerechnet, war jedoch in der Regel wieder vollständige Regeneration eingetreten und die globulicide Wirksamkeit des Serums wiederhergestellt, und es dürfte wohl ohne Bedenken gestattet sein, diese an den hämolytischen Komplementen beobachteten Tatsachen zu verallgemeinern und auch auf die ganz analog funktionierenden bakteriolytischen Komplemente zu übertragen.

Waren die Versuchstiere jedoch vor der Injektion der Ziegenerythrocyten mit dem Bazillus der amerikanischen Schweineseuche (Hog-Cholera) infiziert worden, welcher Kaninchen binnen 2—4 Tagen zu töten vermag, so zeigte sich die Regeneration der Komplemente stets ganz erheblich verzögert, wenn nicht vollkommen aufgehoben. Schütze und Scheller sehen in dieser Beobachtung mit Recht ein neues Erklärungsmoment für die klinisch feststehende Tatsache, daß der infizierte Organismus dem Fortschreiten einer sekundären Infektion, welcher gegenüber ein gesunder, nicht geschwächter Organismus sich resistent verhält, nur erheblich geringeren Widerstand zu leisten vermag.

Daß in der Tat der Verlust oder die künstliche Ausschaltung der bakteriolytischen Komplemente imstande ist, die Widerstandsfähigkeit gegenüber gewissen Krankheitserregern zu vernichten, das hat Wassermann in einer sehr interessanten Versuchsanordnung zu zeigen unternommen.

Wassermann hat Meerschweinchen die 40fach tödliche Dosis von Typhusbazillen zugleich mit einer entsprechenden Menge normalen Kaninchenserums injiziert und gefunden, daß diese Tiere, wohl infolge der Schutzwirkung, welche die bakteriolytischen Ambozeptoren des einverleibten Serums ausüben, am Leben bleiben. Wurde jedoch gleichzeitig Meerschweinchen-Antikomplement injiziert, welches durch Behandlung von Kaninchen mit frischem Meerschweinchenserum erhalten worden war, so gingen die Tiere ausnahmslos zugrunde. Beistehende kleine Tabelle gibt einen derartigen Versuch von Wassermann in extenso wieder.

Meerschw. I	Meerschw. II	Meerschw. III	Meerschw. IV
1 Öse Typhus + 3 ccm Antikompl.-Ser. intraper.	1 Öse Typhus + 3 ccm normales Kan.-Serum	3 ccm Antikompl.-Serum intraperit.	1 Öse Typhus in 1 ccm Bouillon
Nach 1 Std. massenh. bewegl. Typh.-Baz., zahlr. Leukocyten.	Nach 1 Std. Peritoneum fast steril	Munter, lebt	Abends †
Abends †	Tags darauf: munter, lebt		

Es hat also bei diesen Experimenten nach Wassermanns Deutung eine Bindung des normalerweise vorhandenen Komplements durch das eingeführte Antikomplement stattgefunden, und dieser Komplement-

mangel ist nach seiner Auffassung die Ursache davon, daß die Versuchstiere trotz der Einverleibung der Ambozeptoren des Kaninchenserums dieser Infektion erliegen mußten.

Allerdings ist von seiten der Anhänger der Phagocytentheorie, besonders von BESREDKA, gegen diese Interpretation der WASSERMANNschen Versuche Einspruch erhoben worden. BESREDKA macht nämlich — zweifellos nicht mit Unrecht — darauf aufmerksam, daß das Antikomplementserum, das in der geschilderten Weise durch Vorbehandlung von Kaninchen mit Meerschweinchenserum erzielt wird, neben seiner Fähigkeit, Komplement zu binden, noch eine Reihe weiterer Eigenschaften besitzt, die für den Organismus des Meerschweinchens nicht gleichgültig sein können. Besonders kommt hierbei dessen Fähigkeit in Betracht, die Phagocyten zu lähmen und an der Aufnahme geformter Partikelchen zu verhindern. Injizierte nämlich BESREDKA einem Versuchstiere normales inaktiviertes Kaninchenserum, einem anderen hingegen inaktives Komplementserum zugleich mit Karminpulver in die Bauchhöhle, so trat im ersteren Falle intensive Phagocytose ein, während dieselbe im letzteren Falle fast vollkommen ausblieb. BESREDKA ist daher auf Grund dieser und anderer Experimente der Meinung, daß es sich bei dem WASSERMANNschen Versuche gar nicht um eine Ausschaltung der bakteriolytischen Vorgänge durch die Bindung des Komplements handle, sondern um eine Ausschaltung der Phagocytose, und er glaubt daher, daß diese Experimente sich zwanglos in den Rahmen der METSCHNIKOFFschen Theorien einfügen lassen.

Wir wollen bei dieser Gelegenheit noch einiger anderer Formen der Komplementausschaltung gedenken, welche allerdings weniger für die natürliche als für die künstliche, und zwar passive Immunität von Interesse und Bedeutung sein dürften. Einen dieser Mechanismen haben wir bereits bei früherer Gelegenheit unter dem Namen der NEISSER-WECHSBERGschen Komplementablenkung kennen gelernt und haben gesehen, daß eine Einverleibung großer Überschüsse von Ambozeptoren unter bestimmten Mengen- und Affinitätsverhältnissen nicht nur keinen Schutz gegen die infizierenden Mikroorganismen zu verleihen vermag, sondern sogar die Empfänglichkeit für dieselben erhöhen kann, indem sie die im Organismus vorhandenen Komplemente verhindert, mit den Bakterien in Berührung zu treten.

Noch in anderer Weise kann es geschehen, daß die Schutzwirkung einverleibter bakteriolytischer Immunsera trotz der Anwesenheit von Komplementen in den Körpersäften ausbleibt: nämlich dann, wenn diese letzteren nicht zu den Ambozeptoren der betreffenden Sera passen und dieselben nicht zu komplettieren vermögen. Dieser Fall wird besonders dann eintreten, wenn die serumspendende Tierspezies sehr weit von der zu schützenden Art in der zoologischen Verwandtschaftsreihe absteht. So konnte z. B. WECHSBERG zeigen, daß vom Kaninchen stammendes Immunserum gegen Vibrio Metschnikoff im Reagenzglasversuch nicht durch Taubenserum aktiviert werden kann, indem offenbar die Taubenkomplemente nicht zu dem spezifischen Ambozeptor des Kaninchens passen. Dementsprechend war dieses Immunserum auch nicht imstande, Tauben gegen die Infektion mit dem Metschnikoffschen Vibrio zu schützen, obwohl dasselbe, in vitro mit normalem Kaninchenserum gemischt, sehr bedeutende baktericide Wirkungen entfaltete. Man könnte nun vielleicht meinen, daß nichts leichter sein müßte, als einer solchen Schwierigkeit, die ja auch bei einander

näherstehenden Tierspezies eintreten kann und begreiflicherweise die Erfolge der serotherapeutischen Bestrebungen sehr beeinträchtigen muß, zu begegnen. Man braucht nämlich nur neben dem Immunserum entsprechende Mengen eines geeigneten Komplements in den passiv zu immunisierenden Organismus einzuführen, um die volle Schutzwirkung hervortreten zu lassen.

Leider hat sich jedoch dieses an sich gewiß richtige Räsonnement in praxi doch nur in sehr beschränktem Maße bewahrheitet, und zwar aus verschiedenen Gründen. Wie nämlich P. Th. Müller, Neisser und Wechsberg und andere Forscher zeigen konnten, enthält das Serum vieler Tierspezies verschiedenartige Antikomplemente, welche die mit dem Immunserum eingeführten fremdartigen Komplemente binden und dadurch die oben angedeutete Maßnahme illusorisch machen können. Außerdem sind aber nach den Untersuchungen v. Dungerns die meisten Körperzellen imstande, fremde (und eventuell auch eigene) Komplemente mit großer Begier an sich zu reißen, eine Tatsache, die ganz selbstverständlich wird, wenn man bedenkt, wie leicht es möglich ist, durch Injektion fremdartiger Sera Antikomplementbildung auszulösen. Unter diesen Umständen wird also das mit dem Immunserum eingespritzte Komplement nicht, wie es für das Zustandekommen der bakteriolytischen Wirkungen erforderlich wäre, an den betreffenden Ambozeptor herantreten können, sondern entweder von den Antikomplementen des Serums oder von gewissen Zellen mit Beschlag belegt und damit für die Schutzwirkung wertlos gemacht werden. Dazu kommt noch der weitere Übelstand, daß der Komplementgehalt der meisten Sera kein sehr hoher ist und sich auch nicht, wie der Gehalt an Ambozeptoren, künstlich besonders erhöhen läßt, so daß also die Serummengen, die zu dem gedachten Zwecke eingeführt werden müßten, auch wenn keine Absorption des Komplements stattfinden würde, doch sehr beträchtlich wären.

Man wird also meistens, von ganz besonders günstig gelegenen Fällen abgesehen, auf die Komplementzufuhr vollkommen verzichten müssen und wird trachten müssen, die Wirkung der bakteriolytischen Immunsera in anderer Weise zu sichern. Durch passende Auswahl der zur Serumgewinnung dienenden Tierspezies wird es nämlich häufig möglich sein, spezifische Ambozeptoren zu erzielen, welche auch in dem zu schützenden Organismus geeignete Komplemente vorfinden und also daselbst tatsächlich zur Wirkung gelangen.

Am idealsten wäre natürlich dieser Forderung Genüge geleistet, wenn es möglich wäre, dieselbe Tierspezies zur Herstellung des Immunserums zu verwenden, welche passiv durch dasselbe geschützt werden soll. Es liegt jedoch auf der Hand, daß diese Möglichkeit nur in der Tierheilkunde in größerem Maßstabe gegeben erscheint, beim Menschen jedoch aus leicht begreiflichen Gründen nur in ganz exzeptionellen Fällen — etwa in Form der Verwendung von Rekonvaleszentenserum — realisierbar sein dürfte.

Auch die Heranziehung dem Menschen nahestehender Tierarten — etwa der anthropoiden Affen — zur Serumgewinnung dürfte wohl derzeit fast unüberwindlichen Schwierigkeiten begegnen und jedenfalls im großen überhaupt kaum durchführbar sein. Hingegen wird man eventuell durch Vermischung verschiedener Immunsera, welche von verschiedenen Tierspezies geliefert wurden und welche daher, wie wir wissen, voneinander mehr oder minder ab-

weichende Ambozeptoren enthalten, die Wahrscheinlichkeit, daß dieselben in dem zu schützenden Organismus passende Komplemente vorfinden, sehr wesentlich erhöhen können.

Noch in anderer Hinsicht würde übrigens die Verwendung derartiger Serummischungen von Vorteil sein müssen. Wird nämlich dieselbe Zellart — seien es nun rote Blutkörperchen oder Bakterien — verschiedenen Tierspezies einverleibt, so entstehen als Reaktion auf diesen Eingriff Ambozeptoren mit sehr verschiedenen haptophoren Gruppen. Es sucht sich eben der Organismus jedes der verwendeten Tiere aus dem Gemische von Antigenen, welches in diesen Zellen enthalten ist, jene Substanzen heraus, für welche er Rezeptoren besitzt, um dieselben zu verankern und produziert nur für diese Antigene passende Ambozeptoren, während er die übrigen vollkommen unberücksichtigt läßt. Verwendet man daher Gemische verschiedener derartiger Immunsera, so gelangen somit Ambozeptoren mit sehr verschiedenen haptophoren Gruppen zur Wirkung, die Zahl der Bakterienrezeptoren, an welchen die bakteriolytischen Substanzen anzugreifen vermögen, wird infolgedessen eine bei weitem größere sein und die schützende Wirkung wird daher auch erheblich an Sicherheit gewinnen.

Ein ähnlicher Effekt kann noch durch eine weitere, bei der Herstellung der Immunsera nicht selten in Anwendung kommende Maßnahme erzielt werden. Da nämlich auch die diversen Stämme einer und derselben Bakterienart in ihrem Bau nicht vollkommen miteinander identisch sind, sondern neben gemeinsamen Rezeptoren auch voneinander verschiedene Antigene enthalten können, so wird es vorteilhaft sein, nicht nur einen einzigen Bakterienstamm zur Immunsierung zu verwenden, sondern ein Gemisch möglichst verschiedener Stämme, da man auf diese Weise erwarten kann, Immunsera zu erhalten, welche imstande sind, selbst stark voneinander abweichende Varietäten oder Rassen derselben Bakterienart zu beeinflussen. Auch diese polyvalenten Sera werden die Sicherheit der Schutzwirkung begreiflicherweise beträchtlich erhöhen müssen, und zwar besonders gegenüber solchen Mikroorganismen, welche, wie die Streptokokken, von vornherein große Neigung zur Bildung von Varietäten aufweisen. In der Tat hat sich herausgestellt, daß das Serum eines gegen eine bestimmte Streptokokkenart immunisierten Tieres meistens nur auf diese einzuwirken vermag, heterologe Stämme jedoch viel weniger beeinflußt, daß jedoch die polyvalenten Sera in dieser Beziehung sich bedeutend besser bewähren.

4. Kehren wir nach dieser Abschweifung wieder zu unserem Thema zurück, so können wir als weitere eventuelle Ursache des Resistenzverlustes eine Verminderung der bakteriolytischen Ambozeptoren annehmen, welche sich normalerweise im Blute und in den anderen Körperflüssigkeiten gelöst befinden.

Abbot und Bergey haben beobachtet, daß Meerschweinchen, welche gegen Rinderblut immunisiert worden waren, bei der fortgesetzten Behandlung mit Alkohol sehr rasch die spezifischen Ambozeptoren aus ihrem Blute verloren, und man wird wohl ohne Bedenken annehmen dürfen, daß auch die normalen bakteriolytischen Zwischenkörper unter Umständen einem ähnlichen Schicksal unterliegen können und in abnorm geringer Menge produziert oder abnorm rasch ausgeschieden werden können.

5. Endlich wird auch die Schnelligkeit, mit welcher die Produktion von Antikörpern erfolgt, durch die verschiedensten schädigenden Eingriffe eine Beeinträchtigung erfahren können und damit die Widerstandsfähigkeit des Organismus ungünstig beeinflußt werden müssen.

Auch in dieser Richtung liegen bis jetzt nur sehr spärliche Beobachtungen vor. P. Th. Müller hat versucht, den Einfluß derartiger Alterationen des normalen Stoffwechselgetriebes, wie sie durch die Nahrungsentziehung, durch die Darreichung besonders zusammengesetzter Kost, endlich durch die Alkoholvergiftung[1]) geschaffen werden, auf die Produktion gewisser Arten von Antikörpern, nämlich der Agglutinine, zu studieren. Zu diesem Zwecke wurde die eine Reihe der Versuchstiere eine Zeitlang der betreffenden Schädigung unterworfen bezw. auf das betreffende Kostregime gesetzt, die andere Reihe diente zur Kontrolle. Sämtliche Tiere wurden dann in genau gleicher Weise mit Injektionen bestimmter Bakterienarten behandelt und nach Ablauf eines entsprechenden Zeitraums auf den Agglutiningehalt ihres Serums hin untersucht. Es möge gestattet sein, die Ergebnisse dieser Experimente in ganz summarischer Weise hier anzuführen.

Agglutinationswert.

Hungerversuche. (Taube). (H = Hunger, K = Kontrolle).

Bact. typhi, Bakt. pyocyaneum		Bact. dysenteriae, Vibrio Metschnikoff, Bac. proteus	
$H > K$	9 mal	$H < K$	12 mal
$H < K$	1 mal	$H = K$	2 mal
		$H > K$	2 mal
Verh. $\frac{H}{K} = 2$		Verh. $\frac{H}{K} = {}^1/_2$	

Fütterungsversuche mit Milch (M) bezw. Kartoffeln (K) (Taube).

Bac. pyocyan.		Bac. proteus	
$M > K$	12 mal	$M > K$	6 mal
$M = K$	1 mal	$M = K$	3 mal
$M < K$	1 mal	$M < K$	6 mal
Verh. $\frac{H}{K} = 7{,}4$		Verh. $\frac{H}{K} = 1{,}2$	

Alkoholversuche (Kaninchen. (A = Alkohol, K = Kontrolle).

Bac. typhi	
$A < K$	12 mal
$A = K$	5 mal
$A > K$	2 mal
Verh. $\frac{A}{K} = \frac{1}{4{,}2}$	

In der vorstehenden Tabelle findet sich nun zunächst verzeichnet, wie oftmals unter den angestellten Versuchsreihen der Agglutiningehalt bei den geschädigten Tieren größer, gleich oder kleiner war als bei den Kontrolltieren, und ferner, welche durchschnittliche Größe das Verhältnis der Agglutinationswerte je zweier zusammengehöriger Versuchstiere besaß.

Das Gesamtergebnis, das sich in dieser Tabelle ausspricht, die wohl keiner näheren Erläuterung bedarf, kann man etwa in folgender Weise zusammenfassen. Es ist nach derselben zweifellos ge-

1) In weiterer Verfolgung dieser Studien wurde ferner auch der Einfluß der Phloridzinvergiftung, der intraperitonealen Aleuronatinjektion und der Hetolbehandlung untersucht (Arch. f. Hyg. 1904), wobei sich ganz analoge Resultate ergaben.

lungen, die Antikörperproduktion ihrer Intensität und Schnelligkeit nach sehr merklich durch die genannten Eingriffe zu beeinflussen. Dabei stellte sich jedoch heraus, daß die Art der zur Immunisierung verwendeten Mikroorganismen von ausschlaggebender Bedeutung für die Richtung dieser Beeinflussung war, indem z. B. bei den Hungerversuchen Bact. typhi und pyocyaneus gerade den entgegengesetzten Effekt hervorriefen als Bact. dysenteriae, proteus und Vibrio Metschnikoff und indem z. B. bei den Fütterungsversuchen mit Milch bezw. mit Kartoffeln Bact. pyocyaneum sich anders verhielt als Bact. proteus.

Wenn nun auch ein direkter Schluß von den Agglutininen auf das Verhalten der bakteriolytischen Ambozeptoren zweifellos nicht gestattet ist, so wird man doch andererseits annehmen müssen, daß deren Produktion denn doch den gleichen allgemeinen Gesetzen gehorcht und wird also als weitere Folgerung den Satz aussprechen dürfen, daß in der Tat die Neubildung derselben durch äußere Eingriffe verschiedenster Art sehr wesentlich beeinflußt werden kann. Damit ist aber die Möglichkeit einer Resistenzverminderung in dem oben dargelegten Sinne gegeben, und wir wollen zum Schlusse nur noch einmal die verschiedenen hierbei in Betracht kommenden Mechanismen tabellarisch zusammenstellen.

Resistenzverminderung.

I. Durch Verbesserung der Ernährungsbedingungen der Bakterien im Organismus;
II. durch Versagen der phagocytären Vorrichtungen (Lähmung der Leukocyten);
III. durch Versagen der baktericiden Vorrichtungen.
- A) Mangel an Komplement:
  1. absolutes Fehlen derselben,
  2. Komplementablenkung,
  3. Ausschaltung durch Antikomplement,
  4. das Komplement paßt nicht zu dem Ambozeptor.
- B) Mangel an Ambozeptor.

IV. Verlangsamte Produktion der Antikörper.

Literatur.

Issaëff, Zeitschr. f. Hyg., Bd. XVI.
Canalis u. Morpurgo, Fortschr. d. Mediz., 1890.
Pernice u. Alessi, Riform. medic., 1891 (nach Baumgarten).
Charrin u. Roger, Sem. médic., 1890.
Gibier, Compt. rend., t. XCIV, 1882.
Ernst, Zieglers Beitr. z. path. Anat., Bd. VIII, 1890.
Pasteur u. Joubert, Bullet. de l'acad. de méd. de Paris, 1878.
Lipari, Il Morgagni 1888 (nach Baumgarten).
Lode, Arch. f. Hyg., Bd. XXVIII, 1897.
Ehrlich u. Morgenroth, Berl. klin. Wochenschr., 1901.
Metalnikoff, Zentralbl. f. Bakt., Bd. XXIX, 1901.
Bendivegna u. Carini, Lo sperimentale, Vol. LIV, 1890.
Abbott u. Bergey, Zentralbl. f. Bakt., Bd. XXXII, 1902.
Schütze u. Scheller, Zeitschr. f. Hyg., Bd. XXXVI, 1901.
Wassermann, Zeitschr. f. Hyg., Bd. XXXVII, 1901.
Besredka, Annal. de l'instit. Pasteur, t. XV, 1901.
Wechsberg, Zeitschr. f. Hyg., Bd. XXXIX, 1902.
P. Th. Müller, Zentralbl. f. Bakt., Bd. XXIX, 1901.
Neisser u. Wechsberg, Münchn. med. Wochenschr., 1901.
v. Dungern, Münchn. med. Wochenschr., 1900.
P. Th. Müller, Wiener klin. Wochenschr., 1904.

XVIII. Die Heilung der Infektionskrankheiten. Heilwirkung der Antitoxine im Körper und im Reagenzglas.

Zum Schlusse unserer Vorlesungen müssen wir nun auch noch die Vorgänge bei der Heilung der Infektionskrankheiten einer kurzen Betrachtung unterziehen. Es ist wohl selbstverständlich, daß eine genaue Schilderung aller jener pathologisch-anatomischen Prozesse, welche zur Restitution der mannigfaltigen Gewebsschädigungen führen, die, wie die Nekrosen, Eiterungen, entzündlichen Infiltrationen usw. im Gefolge der Bakterieninvasion auftreten, weit über die Grenzen dieser Darstellung hinausgehen würde, und wir müssen daher den Begriff der Heilung für unsere Zwecke etwas enger fassen. Wir wollen darunter die Gesamtheit aller jener Vorgänge verstehen, durch welche ein Weiterfortschreiten der betreffenden Läsionen, sowohl der Extensität wie der Intensität nach verhindert, der infektiöse Prozeß zum Stillstand gebracht und auf diese Weise der Boden für die definitive Restitutio ad integrum vorbereitet wird.

Zu diesem Zwecke müssen nun eine Reihe verschiedenartiger Abwehrvorrichtungen des Organismus in Funktion treten.

Zu allererst muß selbstverständlicherweise der fortgesetzten Vermehrung und Giftproduktion der betreffenden Krankheitserreger Einhalt geboten werden, damit zu den bereits vorhandenen Zell- und Gewebsläsionen keine neuen Schädigungen mehr hinzutreten können.

Mit dem erfolgreichen Verlauf der bactericiden oder phagocytären Vorgänge ist nun aber, wie wir bereits früher einmal ausgeführt haben, der glückliche Ausgang der Erkrankung, insbesondere bei schwereren toxischen Prozessen, durchaus noch nicht gewährleistet, da ja die zur Resorption gelangten Giftstoffe für sich allein hinreichen können, um den Exitus letalis herbeizuführen.

Es muß sich somit an die Vernichtung der lebenden Krankheitserreger auch die Ausscheidung, Zerstörung oder Neutralisation ihrer Giftstoffe anschließen, sei es, daß die letzteren sich noch im Kreislaufe befinden oder bereits mit den entsprechenden Zellrezeptoren in Verbindung getreten sind.

Solange nun die von den giftempfindlichen Zellen verankerten Toxinmengen ein gewisses Maß nicht überschreiten und sich daher auch die durch dieselben hervorgerufenen Funktionsstörungen innerhalb gewisser Grenzen halten, werden die natürlichen reaktiven Kräfte dieser

Zellen hinreichen, um die gebundenen schädlichen Substanzen zu eliminieren und die etwa entstandenen Defekte auszugleichen.

Wie wir uns hierbei diese regenerativen Zellvorgänge zu denken haben, darüber sind wir wohl gegenwärtig kaum imstande, mehr als rein hypothetische Betrachtungen anzustellen, und wir wollen daher füglich an dieser Stelle von einer näheren Erörterung derselben absehen, zumal ja eine solche weit eher in den Rahmen eines Werkes über allgemeine Biologie oder Pathologie passen würde, als in eine Vorlesung über Infektion und Immunität.

Sind dagegen die von den giftempfindlichen Geweben gebundenen Toxinmengen sehr beträchtliche, dann wird es den normalen reparatorischen Kräften derselben nicht mehr gelingen, diese Giftstoffe unschädlich zu machen und die Heilung anzubahnen, und es wird zu schweren irreparablen Funktionsstörungen, ja zum Zellentode kommen müssen, wenn nicht andere Hilfskräfte in Aktion treten, und zwar in Form von zirkulierendem Antitoxin.

Ob dieses letztere dabei aus den unempfindlichen, aber toxinverankernden Zellterritorien desselben Organismus stammt oder aber in einem fremden Tierleibe produziert wurde, ist dabei zunächst für das Zustandekommen der Heilwirkung vollkommen gleichgültig.

Hingegen leuchtet nach alledem, was wir in früheren Vorlesungen über die Wirkungsweise des Antitoxins gehört haben, ein, daß dasselbe nur dann imstande sein kann, einen Heileffekt zu erzielen, wenn es vermag, den giftbindenden, empfindlichen Geweben das verankerte Toxin wieder zu entreißen, wenn mit anderen Worten die Affinität des Toxins zu dem Antitoxin eine stärkere ist als zu den betreffenden Zellrezeptoren.

Ob diese Bedingung tatsächlich unter natürlichen Verhältnissen realisiert erscheint, darüber konnte natürlich nur das Experiment bezw. die klinische Erfahrung Aufschluß geben. Daß jedoch auch das gerade Gegenteil davon unter Umständen eintreten kann, das scheinen jene Beobachtungen von Knorr und anderen Forschern zu lehren, nach welchen im Blut von tetanusinfizierten Kaninchen reichliche Antitoxinmengen nachweisbar sein können, obwohl sich die Extremitäten dieser Tiere wochenlang in tetanischer Kontraktion befinden. Gibt man zu, daß das im Blute zirkulierende Antitoxin überhaupt an die Nervenzellen herantreten kann — eine Voraussetzung, deren Richtigkeit allerdings durch Meyer und Ransom bestritten wurde — so ist diese Beobachtung nur unter der Annahme verständlich, daß in solchen Fällen die Avidität der Gewebsrezeptoren zu dem Starrkrampfgift eine abnorm gesteigerte ist und jedenfalls größer sein muß, als die Affinität des letzteren zu dem Antitoxin.

Es erhebt sich somit die außerordentlich wichtige Frage, ob es überhaupt möglich ist, daß von giftempfindlichen Zellen bereits verankertes Toxin noch nachträglich durch die Einwirkung des Antitoxins unschädlich gemacht werden kann oder nicht?

Wir verdanken Dönitz eine Reihe von interessanten Versuchen, welche der Beantwortung dieser Frage gewidmet sind. Dönitz spritzte zu diesem Zwecke einer Anzahl von Kaninchen entsprechende Mengen von Tetanusgift in die Ohrvene ein und suchte festzustellen, wie lange Zeit nach dieser Injektion es noch möglich sei, die Tiere durch Einverleibung von Antitoxin vor dem Tode zu erretten. Das Ergebnis dieser Versuche war ein außerordentlich lehrreiches.



War bei gleichzeitiger Applikation der beiden antagonistischen Substanzen, des Toxins und des Antitoxins, $^1/_{1200}$ ccm eines bestimmten Tetanusimmunserums erforderlich, um das Tier am Leben zu erhalten, so wurden

nach 4 Minuten dauernder Einwirkung des Giftes bereits $^1/_{1000}$ ccm
" 8 " " " " " " $^1/_{200}$—$^1/_{100}$ ccm
" 30 " " " " " " $^1/_{50}$ ccm

desselben Serums gebraucht, also nach einer halben Stunde etwa 24mal so viel Antitoxin als zu Anfang des Versuches.

Da sich nun zeigen ließ, daß unter den obwaltenden Versuchsbedingungen bereits 4—8 Minuten nach der Einverleibung des Giftes mindestens die einfach tödliche Toxindosis an die empfindlichen Organe gebunden worden war, so läßt diese Beobachtung nur die eine Deutung zu: daß nämlich in der Tat das bereits verankerte Toxin durch das nachträglich in die Blutbahn eingeführte Antitoxin aus seiner Verbindung mit den Geweben losgelöst und neutralisiert werden kann und daß somit das letztere ein echtes Heilmittel darstellt, das sich selbst dann noch als wirksam erweist, wenn das Toxin bereits Verbindungen eingegangen ist, welche sonst unfehlbar zum Tode führen würden.

Daß jedoch die Antitoxinmengen, welche zur Heilung erforderlich sind, um so größer werden, je längere Zeit nach der Einverleibung des Giftes verstrichen ist, das erklärt Dönitz in sehr plausibler Weise durch die Annahme, daß die Verbindung des Toxins mit den Geweben in der allerersten Zeit nur eine lockere ist, später aber immer fester und fester wird und also mit zunehmender Avidität erfolgt, so daß ein immer größerer Antitoxinüberschuß gebraucht wird, um, dem Gesetz der Massenwirkung entsprechend, diese Verbindung zu sprengen und das Toxin in Freiheit zu setzen.

Diese heilende Wirkung des Antitoxins tritt sogar dann noch zutage, wenn bereits die ersten Symptome des Tetanus sich eingestellt haben, und Dönitz konnte Meerschweinchen und Mäuse in diesem Stadium noch durch intraperitoneale Seruminjektionen am Leben erhalten, während alle Kontrolltiere ausnahmslos zugrunde gingen.

Allerdings liegen die Verhältnisse nicht bei allen Toxinen in dieser Beziehung so günstig. Dönitz hat nämlich seine Heilversuche auch auf das Diphtherietoxin ausgedehnt und hat gefunden, daß auch hier eine außerordentlich rasche Bindung desselben an die Gewebe stattfindet, welche aber von einem gewissen Zeitpunkte ab auch durch ganz enorme Antitoxinmengen nicht mehr rückgängig gemacht werden kann. Während zum Beispiel bei einer schwachen Intoxikation mit der $1^1/_2$fach tödlichen Dosis eine Rettung der Tiere noch nach 6—8 Stunden möglich war, war hingegen bei einer 7fachen Giftmenge bereits nach 1—$1^1/_2$ Stunden, bei einer 15fachen Dosis nach 30 Minuten und bei einer 60fachen schon nach 7 Minuten jener Zeitpunkt erreicht, von welchem ab die Giftbindung so fest geworden war, daß dieselbe auch durch große Serummengen nicht mehr gesprengt werden konnte und die Versuchstiere nicht mehr am Leben zu erhalten waren.

Merkwürdigerweise ist das Verhalten dieser beiden in Rede stehenden Antitoxine also im Tierversuche genau das entgegengesetzte wie in der ärztlichen Praxis. Denn obwohl, wie wir gesehen haben, das Diphtherieheilserum im Laboratoriumsexperiment hinter dem Tetanusserum

erheblich an Heilkraft zurücksteht, hat sich dasselbe gerade am Krankenbett in der Hand der meisten Ärzte ganz außerordentlich gut bewährt, während das Tetanusantitoxin nach den übereinstimmenden Angaben der meisten Serotherapeuten an Wirksamkeit noch viel zu wünschen übrig läßt.

Abgesehen davon, daß die Aviditäts- und Bindungsverhältnisse der beiden Toxine im Tierkörper denn doch andere sein können als im menschlichen Organismus, wird man die Ursache dieses Widerspruches mit Dönitz wohl darin sehen dürfen, daß zu einer Zeit, wo die ersten Krankheitserscheinungen der Diphtherie sich bemerkbar machen und die lokalen Entzündungsherde auftreten, noch relativ wenig Toxin von den Organen gebunden ist und das neu hinzutretende Gift sofort von dem eingespritzten Antitoxin mit Beschlag belegt wird, während beim Tetanus, wo rein lokale Symptome fehlen, die Diagnose häufig erst dann gestellt werden kann, wenn die empfindlichen Zellen bereits eine Zeitlang unter dem Einfluß der tödlichen Giftdosis gestanden haben und eine Serumtherapie bereits zu spät kommt.

Meyer und Ransom erklären allerdings die wenig günstigen Resultate, welche die Antitoxinbehandlung des Tetanus in der Praxis zu verzeichnen hat, auf ganz andere Weise. Da nämlich nach der Anschauung dieser beiden Forscher das Tetanustoxin weder auf dem Blutwege noch auf dem Lymphwege an die giftempfindlichen Zellen des Zentralnervensystems heranzutreten vermag, sondern einzig und allein auf die Bahn der motorischen Nerven angewiesen erscheint, auf welcher ihm jedoch das Antitoxin nicht zu folgen vermag, so ist klar, daß eine subkutane oder intravenöse Einspritzung des Antitoxins zu einer Zeit, wo bereits tetanische Symptome aufgetreten sind, wo also das Gift bereits bis zu den Nervenzentren vorgedrungen ist, keinen kurativen Effekt mehr entfalten kann, sondern im allergünstigsten Falle nur verhindern kann, daß von der Infektionsstelle her fortwährend neues Toxin durch die Nervenendplatten aufgesogen sind.

Bei jenen Laboratoriumsexperimenten hingegen, bei welchen, wie bei den Versuchen von Dönitz, Gift und Gegengift intravenös appliziert werden, sind begreiflicherweise die Heilungsbedingungen von diesem Gesichtspunkte aus bei weitem günstigere, da ja auf dem langen Wege von den Blut- und Lymphgefäßen bis zu den Nervenendigungen noch eine Neutralisation des Toxins stattfinden kann und eventuell bereits von denselben aufgenommenes Gift durch das nachträglich hinzutretende Antitoxin unschädlich gemacht wird. In diesem Falle gelangt dann nur ein minimaler Bruchteil des eingespritzten Giftes auf dem Wege der Achsenzylinder bis ins Zentralorgan und die Nervenzellen bleiben daher vor der tetanischen Erkrankung bewahrt. Hingegen müßte nach der Auffassung von Meyer und Ransom eine rechtzeitig vorgenommene Antitoxininjektion in die großen Nervenstämme der infizierten Extremität auch bei dem natürlichen Tetanus des Menschen von Erfolg begleitet sein, weil durch dieselbe die zentralwärts gerichtete Wanderung des Toxins unterbrochen und der Nerv gewissermaßen für dasselbe gesperrt würde.

Ob diese Annahme richtig ist und ob die intraneurale Antitoxineinspritzung berufen erscheint, sich neben den anderen bisher üblichen serotherapeutischen Prozeduren eine Stelle zu erobern, wird die Zukunft lehren müssen.

MADSEN hat nun den Versuch gemacht, die komplizierten und schwer zu beherrschenden Bedingungen des Tierexperimentes durch die weit einfacheren Verhältnisse des Reagenzglasversuches zu ersetzen und so das Problem der Heilung in seiner primitivsten Form, d. h. an isolierten lebenden Zellen, zu studieren. Aus verschiedenen Gründen, die uns von unseren Besprechungen der hämolytischen Phänomene her geläufig sind, eignen sich zu derartigen Zwecken am allerbesten die roten Blutkörperchen, und an diesen hat denn auch MADSEN seine interessanten und wichtigen Experimente angestellt. Das Gift, dessen schädigende Wirkung durch Zusatz von Antitoxin paralysiert werden sollte, war das Tetanolysin, die hämolytische Komponente des Tetanustoxins, die Vergiftungserscheinungen bestanden demgemäß in dem Austritt des Hämoglobins aus den durch das Toxin abgetöteten Erythrocyten, in dem Auftreten der Hämolyse.

Der Vorteil, den diese Versuchsanordnung darbietet, liegt auf der Hand. Er besteht darin, daß man in jedem beliebigen Momente der Giftwirkung imstande ist:

1. mit Sicherheit zu bestimmen, ob und in welcher Stärke Vergiftungserscheinungen aufgetreten sind und
2. genau anzugeben, wieviel Gift in dieser Zeit an die roten Blutkörperchen gebunden ist, daß man also in der Lage ist, zu analysieren, worin eigentlich im gegebenen Augenblick die Wirkung des Antitoxinzusatzes besteht.

Die Ausführung dieser Versuche gestaltete sich nun folgendermaßen: Zunächst wurde diejenige Giftmenge ermittelt, welche bei einer Temperatur von 13° imstande war, in 10 ccm einer 5proz. Kaninchenblutaufschwemmung starke Hämolyse hervorzubringen. Der Grad der Schädigung, welchen die roten Blutkörperchen hierbei erlitten, wurde auf kolorimetrischem Wege festgestellt, indem durch Auflösung verschieden abgestufter Blutmengen in einem Gemisch von Glyzerin und Wasser eine Farbenskala hergestellt wurde, mit welcher dann die Farbennuance der betreffenden Probe verglichen werden konnte. Entsprach diese Farbennuance dann etwa einer Lösung von 1 Teil Blut und 120 Teilen Flüssigkeit, so wurde dieselbe durch den Bruch $^1/_{120}$ charakterisiert, und in analoger Weise sind die übrigen Zahlenangaben in der folgenden Tabelle zu interpretieren. Da die angewendete Blutaufschwemmung stets 5prozentig war, so entsprach somit deren vollkommene Lösung einer Farbennuance von $^1/_{20}$, die Lösung des dritten oder sechsten Teiles aller Blutkörperchen den Nuancen $^1/_{60}$ bezw. $^1/_{120}$.

Die zu diesen Versuchen dienende, stark hämolytisch wirkende Giftmenge war nun derart gewählt, daß die resultierende Farbennuance etwa $^1/_{60}$ betrug, daß also ungefähr der dritte Teil der Erythrocyten hierbei der Auflösung verfiel.

In einer zweiten Versuchsreihe wurde diejenige Antitoxinmenge bestimmt, welche imstande war, die genannte Giftmenge bei gleichzeitigem Zusatz vollkommen zu neutralisieren, so daß überhaupt keine Hämolyse auftrat und die Suspensionsflüssigkeit der roten Blutkörperchen vollkommen farblos blieb. Daneben wurde auch jene Antitoxindosis ermittelt, bei welcher die Giftwirkung nur zur Hälfte neutralisiert war, also eine Farbennuance von $^1/_{120}$ entstand, und endlich die vollkommen unwirksame Dosis mit der Nuance $^1/_{60}$.

Die dritte Serie von Experimenten endlich war den eigentlichen Heilversuchen gewidmet. Zu diesem Zwecke wurde eine große Zahl

von Röhrchen mit Blut und der betreffenden, früher definierten Giftmenge beschickt, welchen dann nach 5, 10, 15, 30, 60 und 120 Minuten abgestufte Antitoxinmengen zugesetzt wurden. Zur Ergänzung dieser Versuche wurde natürlich festgestellt, welche Menge von Blutkörperchen bereits vor Zusatz des Antitoxins in Lösung geraten war und welche Giftmenge die roten Blutkörperchen in diesem Augenblicke verankert hatten.

Das Ergebnis einer solchen Versuchsreihe findet sich in der nachfolgenden Tabelle zusammengestellt. Aus derselben geht zunächst hervor, daß es noch nach 15 Minuten lang andauernder Einwirkung des Toxins, also zu einer Zeit, wo noch keine Lösung der Blutkörperchen eingetreten ist, gelingt, durch Antitoxinzusatz jede Giftwirkung zu verhindern. Diese Tatsache ist um so bemerkenswerter, als zu dieser Zeit bereits beträchtliche Mengen Tetanolysin von den Erythrocyten gebunden sind. Aber auch später, wenn die Lösung der Blutkörperchen bereits begonnen hat, kann das weitere Fortschreiten des Vergiftungsprozesses noch durch Antitoxinzusatz kupiert werden, so daß die definitive Farbennuance dieser Proben nicht stärker ist, als bei den sofort untersuchten Kontrollproben.

Zugesetzte Antitoxinlösung		Das Antitoxin wurde nach dem Giftzusatz hinzugefügt					
Konzentr.	Menge	unmittelbar vor	5 Min.	15 Min.	30 Min.	60 Min.	120 Min.
1/10 %	2,0				schwach rotgelb (wie die Kontrolle)	1/200 (wie die Kontrolle)	1/70 (wie die Kontrolle)
	1,7						
	1,3						
	1,0			0			
	0,8						
	0,7		0				
	0,6	0					
	0,5			schwach			
	0,4			rotgelb			
	0,35						
	0,3						
	0,25		schwach				
	0,2	schwach	rotgelb				
	0,17	rotgelb					
	0,13						
1/100 %	1,0						
	0,8						
	0,7						
	0,6						
	0,5				1/120		
	0,4						
	0,3			1/120			
	0,2		1/120				
	0,1						
1/1000 %	1,0	1/120					

Es kann somit zweifellos das bereits verankerte Gift durch das nachträglich zugesetzte Antitoxin unschädlich gemacht werden, also ein vergiftetes Blutkörperchen, das noch nicht abgestorben und aufgelöst wurde, der Heilung zugeführt werden. Allerdings werden — und dies geht ebenfalls aus der obigen Tabelle mit großer Deutlichkeit hervor — hierzu immer größere Anti-

toxinmengen nötig, je länger das Toxin Gelegenheit hatte, auf die Erythrocyten einzuwirken, je später mit anderen Worten der Heilungsversuch vorgenommen wird. So war, um die Lösung nur bis zur Farbennuance $^1/_{120}$ gedeihen zu lassen,

sofort	0,1	ccm	$^1/_{100}$ proz. Antitoxin
nach 5 Minuten	0.2	„	„ „
„ 15 „	0,3	„	„ „
„ 30 „	0,5	„	„ „

erforderlich, also nach 30 Minuten etwa das Fünffache jener Antitoxinmenge, welche zur sofortigen Neutralisierung des toxischen Effekts notwendig gewesen wäre.

Wie man sieht, haben also diese Heilungsversuche im Reagensglas in allen Einzelheiten genau zu dem gleichen Ergebnisse geführt, wie die Tierversuche, welche Dönitz mit dem Tetanospasmin angestellt hatte.

Eine sehr wertvolle Bestätigung und Erweiterung dieser Experimente Madsens hat nun in der jüngsten Zeit eine interessante Arbeit von Kraus und Lipschütz geliefert. Diese beiden Forscher haben nämlich noch zwei andere Bakteriengifte in den Kreis ihrer Betrachtungen einbezogen, nämlich das Hämolysin des Staphyloccocus aureus und eines choleraähnlichen Vibrio, und haben dabei gefunden, daß sich auch in vitro ähnliche Differenzen in der Heilwirkung der verschiedenen Antitoxine beobachten lassen, wie sie Dönitz bei seinen Tierexperimenten zwischen dem Tetanus- und Diphtherieheilserum angetroffen hatte. So war, um nur ein Beispiel zu zitieren, bei den Versuchen mit Staphylolysin nach 5 Minuten langer Einwirkung des Giftes auf die roten Blutkörperchen die zehnfach neutralisierende Antitoxindosis eben ausreichend, um die Hämolyse vollkommen zu verhindern, während die mit dem Vibriolysin vergifteten Erythrocyten selbst durch das Tausendfache dieser Antitoxinmenge nicht mehr gerettet werden konnten.

Kraus und Lipschütz sind nun den Ursachen dieser großen Unterschiede experimentell näher getreten und konnten hierbei folgendes ermitteln. Bestimmt man die Zeit, welche bei den verschiedenen Giften erforderlich ist, um die eben lösende Dosis an die roten Blutkörperchen zu ketten, so findet man recht bedeutende Differenzen. Während z. B. bei dem Vibriolysin die lösende Dosis bereits nach 5 Minuten vollkommen gebunden ist, findet sich beim Tetanolysin noch nach 30 Minuten ein Teil der Giftdosis in freiem Zustand vor.

Es ist einleuchtend, daß diese Unterschiede in dem zeitlichen Verlauf und in der Geschwindigkeit der Toxinverankerung von größter Bedeutung für den Heileffekt des nachträglich hinzugesetzten Antitoxins sein müssen. Denn wenn von zwei verschiedenen Toxinen das eine ceteris paribus rascher durch die Erythrocyten gebunden wird als das andere, so hat natürlich dieses erstere de facto längere Zeit hindurch Gelegenheit, auf die Zellen einzuwirken, und es wird daher in einem gegebenen Moment die Vergiftung durch dieses Toxin bereits viel weiter vorgeschritten sein als bei einem anderen, das langsamer mit den Blutkörperchen in Verbindung tritt. Demgemäß ist dann auch die Zeit, welche zwischen der Bindung des Giftes und dem Zusatz des Antitoxins verstreicht, im ersteren Falle eine bei weitem längere als im zweiten, und es erklärt sich schon dadurch, wie man sieht, wenigstens zum Teile, weshalb die Heilwirkung des Antitoxins je nach der Art des Giftes eine so verschiedene ist.

Dazu kommt jedoch noch ein anderer, vielleicht noch wichtigerer Umstand.

Ohne Zweifel ist nämlich die größere Geschwindigkeit, mit welcher das Toxin durch die Zellen verankert wird, nur ein Zeichen seiner stärkeren Affinität zu den giftempfindlichen Elementen und gibt somit bis zu einem Grade einen Maßstab ab für die Festigkeit der hierbei entstehenden Verbindung zwischen Toxin und den betreffenden Rezeptoren. Wenn dem aber so ist, dann erscheint es nur selbstverständlich, daß zur Sprengung dieser festeren Verbindung, also zur Heilung der mit diesem Toxin vergifteten Erythrocyten, auch ein bei weitem größerer Antitoxinüberschuß erforderlich ist, als bei einem Gifte von geringerer Avidität und Bindungsgeschwindigkeit. Wie man sieht, erfahren also die Beobachtungen von Dönitz, Kraus und Lipschütz durch diese eingehende Berücksichtigung der Aviditätsverhältnisse eine sehr einfache und plausible Erklärung.

Gleichwohl sind hiermit jedoch nicht alle bei der Heilwirkung in Betracht kommende Faktoren erschöpft. Kraus und Lipschütz weisen nämlich darauf hin, daß die Erfolge bei den Versuchen mit Staphylolysin, von welchem schon innerhalb weniger Minuten große Mengen an die roten Blutkörperchen gebunden werden, trotzdem relativ günstigere sind als bei dem langsamer absorbierten Tetanolysin und schließen daraus ohne Zweifel mit vollem Recht, daß neben der Raschheit der Bindung auch die Art des betreffenden Giftes und seine Toxizität entscheidend für den zu erzielenden Heileffekt mit ins Gewicht fallen.

Fassen wir die wesentlichsten Punkte unserer bisherigen Erörterungen über die Heilwirkung der Antitoxine nochmals kurz zusammen, so können wir also sagen, daß die Chancen für eine vollkommene Wiederherstellung der vergifteten Zellen um so ungünstiger sein werden: 1. je längere Zeit seit der Bindung des Toxins durch ihre Rezeptoren verstrichen ist, 2. je größer die verankerten Giftmengen sind, 3. je größer die Avidität des Giftes zu den empfindlichen Elementen, je fester also die resultierende Verbindung ist, und endlich 4. je rascher sich die Vergiftungserscheinungen nach der Verankerung des Toxins einstellen, mit anderen Worten, je kürzer die Inkubationsdauer des gebundenen Giftes, je höher seine Toxizität ist.

Für die praktischen serotherapeutischen Bestrebungen ergibt sich hieraus mit Notwendigkeit die Forderung, nicht nur möglichst große Antitoxinmengen in den erkrankten Organismus einzuführen, sondern auch die Serumbehandlung möglichst frühzeitig einzuleiten, beides Postulate, welche sich zu allererst der Beobachtung am Krankenbette aufgedrängt hatten und erst hinterdrein, wie wir gesehen haben, auch ihre theoretische Begründung und Rechtfertigung erfahren haben.

Wir haben in der vorhergehenden Vorlesung ausgeführt, daß es für den Heileffekt der baktericiden Immunsera durchaus nicht gleichgültig ist, welcher Tierspezies dieselben entstammen, da deren Wirkung wesentlich davon abhängt, ob die bakteriolytischen Ambozeptoren in dem menschlichen Organismus auch die geeigneten Komplemente vorfinden, um ihre bakterienfeindlichen Eigenschaften entfalten zu können. Passen diese Komplemente nicht zu der komplementophilen Gruppe des betreffenden Immunkörpers, was leicht der Fall sein kann, wenn die beiden hierbei in Betracht kommenden Tierspezies zu weit in der

zoologischen Verwandtschaftsreihe voneinander abstehen, dann muß natürlich auch jede Heil- oder Schutzwirkung des einverleibten Serums ausbleiben.

Dagegen haben wir, was die antitoxischen Immunsera anbetrifft, bis jetzt stillschweigend vorausgesetzt, daß deren Provenienz ohne Bedeutung für den Eintritt des Heileffekts sein dürfte und nur deren Antitoxingehalt hierbei in Betracht käme, da ja bei den abgestoßenen Rezeptoren I. Ordnung keine ähnlichen Bedingungen erfüllt sein müssen wie bei den Ambozeptoren, damit deren Schutzwirkung sich manifestieren kann.

Dennoch wäre diese Voraussetzung eine irrige. Ganz abgesehen davon, daß die Antikörper verschiedener Herkunft sich in dem artfremden menschlichen Organismus sehr verschieden lange zu halten vermögen, also sehr verschieden lange Zeit zu ihrer Zerstörung oder Ausscheidung bedürfen, ist auch zu bedenken, daß die Affinität der von verschiedenen Tierspezies herstammenden Antitoxine zu dem Toxin nicht überall die gleiche sein dürfte. Je höheren Wert aber diese Avidität eines bestimmten Antitoxins besitzt, desto geeigneter wird dasselbe natürlich unter sonst gleichen Umständen sein müssen, bereits verankertes Toxin wieder frei zu machen und zu neutralisieren, desto größer wird also auch seine Heilwirkung sein.

Auf einen weiteren, vielleicht noch wichtigeren Unterschied zwischen den antitoxischen Serumarten verschiedener Provenienz hat in der jüngsten Zeit Wechsberg hingewiesen, und es möge daher gestattet sein, in Kürze darzulegen, worin derselbe besteht und von welcher Bedeutung derselbe für die serotherapeutischen Bestrebungen sein dürfte. Zu diesem Zwecke ist es jedoch erforderlich, ein wenig weiter auszuholen.

Aus unseren früheren Auseinandersetzungen dürfte klar geworden sein, daß wir in den Toxinen ebensowenig einheitliche Substanzen zu sehen haben wie etwa in den verschiedenen wirksamen Substanzen der normalen und der Immunsera, den Hämolysinen, Bakteriolysinen, Agglutininen usw. Wir werden also wohl annehmen dürfen, daß in den Bakterienkulturen eine ganze Reihe von differenten Partialtoxinen vorhanden ist, welche zum Teil allerdings ihre Wirkung auf ganz verschiedenartige Zellelemente erstrecken, wie etwa das Tetanolysin und das Tetanospasmin, zum Teil aber wohl auch die gleichen Angriffspunkte besitzen. Insbesondere liegt aber von diesem Gesichtspunkt aus die Annahme nahe, daß die Schädigungen, welche das Gift einer und derselben Bakterienart bei den verschiedenen Tierspezies hervorruft, auch wenn dieselben das gleiche Organ betreffen, doch unter Umständen auf derartige voneinander verschiedene Partialtoxine zurückzuführen sein können. So könnte also beispielsweise das Tetanustoxin eine Komponente enthalten, welche nur auf die Nervenzellen des Meerschweinchens wirkt, eine zweite, welche nur beim Kaninchen, eine dritte, welche nur beim Pferde geeignete Rezeptoren im Zentralnervensystem vorfindet usf. Da nun selbstverständlicherweise alle diese verschiedenen Partialtoxine nicht in gleicher Quantität in dem Gesamtgift enthalten sein werden, so leuchtet ein, daß, ganz abgesehen von der sehr verschiedenen Giftempfindlichkeit, schon aus diesem Grunde die Wirkung einer und derselben Toxinmenge bei den differenten Tierspezies nicht die gleiche sein kann.

Ebenso wie nun aber die Toxine ein Gemisch vieler wirksamer Partialgifte darstellen, so werden natürlich auch die zugehörigen

Antitoxine aus einer Reihe entsprechender Partialantitoxine zusammengesetzt sein, deren jedes nur zu seinem Antigen spezifische Beziehungen besitzt, also auch nur diese einzige Giftkomponente zu neutralisieren vermag.

Ist dem aber so, dann ergibt sich daraus eine theoretisch wie praktisch nicht unwichtige Konsequenz. Nehmen wir beispielshalber an, 1 ccm eines bestimmten Toxins enthalte a tötliche Dosen der für Meerschweinchen allein wirksamen Giftkomponente, dagegen 10a tötliche Dosen von jenem Partialtoxin, welches nur bei Kaninchen Vergiftungserscheinungen hervorzurufen vermag. Der Einfachheit halber möge dagegen 1 ccm des antitoxischen Serums gleiche Mengen beider Partialantitoxine, und zwar entsprechend a tötlichen Dosen, enthalten.

Bestimmen wir nun den Wirkungswert dieses Immunserums einmal unter Benutzung von Meerschweinchen, das andere Mal von Kaninchen als Versuchstieren, so werden wir notwendigerweise sehr verschiedene Resultate erhalten müssen. Denn ein Gemisch von 1 ccm Toxin und 1 ccm Antitoxin wird nach den eben gemachten Voraussetzungen zwar für Meerschweinchen vollkommen neutral und ungiftig sein müssen, für Kaninchen dagegen noch 9a tötliche Dosen enthalten, und es wird somit die neutralisierende Kraft dieses antitoxischen Serums demselben Toxin gegenüber um das Zehnfache differieren müssen, je nach der Art der zur Wertbestimmung verwendeten Tierspezies.

Daß diese Betrachtungen nicht nur müßige Spekulation darstellen, sondern in der Tat unter Umständen von praktischer Bedeutung sein können, hat Wechsberg durch interessante Reagenzglasversuche mit Staphylolysin zu zeigen versucht.

Als antitoxische Sera benutzte dieser Forscher Immunsera vom Kaninchen, Hund und Ziege, sowie normales Pferdeserum, welches an und für sich bereits hohe antihämolytische Wirkung besitzt; als Testobjekte, an welchen der Wirkungswert dieser Sera erprobt werden sollte, dienten die Erythrocyten von Kaninchen, Hammel, Ziege und Hund, sämtlich in 5proz. Aufschwemmung des defibrinierten und mehrmals mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschenen Blutes.

Wir stellen in der nachfolgenden kleinen Tabelle die Hauptergebnisse dieser Wechsbergschen Versuche übersichtlich zusammen, ohne jedoch auf deren Details näher eingehen zu wollen.

Tabelle.

1 ccm Staphylolysin wurde eben neutralisiert durch

gegenüber der Blutart	Ziegenserum	Kaninchenserum	Hundeserum	Pferdeserum
Kaninchenblut	0,2	0,78	0,2	0,2
Hammelblut	0,1	1,56	0,2	0,025
Ziegenblut	0,0025	1,25	0,02	0,04
Hundeblut	0,06	0,25	0,25	1,0

Wie man sieht, enthalten die vertikalen Stäbe dieser Tabelle jene in Kubikzentimetern ausgedrückten Mengen der betreffenden antitoxischen Serumart, welche eben imstande waren, 1 ccm des Staphylolysins gegenüber den vier genannten Arten von roten Blutkörperchen zu neutralisieren. Der erste Blick lehrt uns sofort, wie bedeutende Differenzen hierbei durch die verschiedene Wahl der blutliefernden Tierspezies bedingt werden. Während z. B. 0,2 ccm des verwendeten Ziegenserums imstande waren, Kaninchenblut vor der Einwirkung der erwähnten Staphylolysinmenge zu schützen, brauchte man zum Schutze von Ziegenblut nur 0,0025 ccm, von Hundeblut nur 0,06 ccm desselben Serums, und ähnliche Unterschiede finden sich auch in den übrigen Vertikalkolonnen sehr deutlich ausgesprochen.

Nach Wechsberg verträgt diese außerordentlich merkwürdige Tatsache nun nur eine zweifache Deutung. Entweder ist nämlich die Verschiedenheit der Antitoxindosen, welche je nach der Art der verwendeten roten Blutkörperchen zur Neutralisation einer und derselben Toxinmenge erforderlich sind, nur der Ausdruck der verschiedenen Affinität der Erythrocyten zu dem Gifte, derart, daß bei den giftgierigsten Blutkörperchen auch die größten Antitoxinquanten notwendig wären, um deren Verbindung mit dem Toxin entsprechend dem Gesetz der Massenwirkung zu verhindern — oder aber, es handelt sich bei diesem Phänomen um die kombinierte Wirkung mehrerer voneinander verschiedener Partialtoxine und -antitoxine, ganz in dem Sinne unserer oben gemachten Ausführungen.

Nun ist es nach Wechsberg nicht schwer, die erste dieser beiden Erklärungsmöglichkeiten auf Grund des vorliegenden experimentellen Materials auszuschließen. Stellen wir uns nämlich auf diesen Standpunkt und betrachten wir den ersten Stab der Wechsbergschen Tabelle, so müßten wir ohne Zweifel annehmen, daß von den vier untersuchten Blutarten die Ziegenerythrocyten die geringste Affinität zu dem Staphylolysin besitzen, da ja die Serummenge, welche dieselben vor der Auflösung zu schützen vermag, weitaus kleiner ist als bei den anderen Arten von Blutkörperchen.

Wäre diese Annahme in der Tat zutreffend, dann müßte sich aber die geringe Affinität des Ziegenblutes zu dem Toxin auch bei der Prüfung der anderen in den Kreis der Untersuchung einbezogenen antitoxischen Sera in gleicher Weise bewähren, es müßte sich, mit anderen Worten, auch in diesem Falle stets die gleiche Rangordnung der verschiedenen Blutarten auf der Aviditätsskala ergeben, wobei zwar natürlicherweise die zur Neutralisation des Giftes erforderlichen Serumquantitäten sehr verschiedene Werte besitzen könnten, stets aber bei den avidesten Blutarten am größten, bei den wenigst aviden hingegen am geringsten sein müßten.

Ein Blick auf die verschiedenen Vertikalstäbe der Tabelle überzeugt uns jedoch sofort, daß dies durchaus nicht der Fall ist. Die Neutralisationswerte der verschiedenen Sera zeigen, wie man sieht, absolut keinen Parallelismus. Es würden vielmehr bei der Prüfung des Kaninchenserums die Hundeblutkörperchen, bei der Prüfung des Hundeserums die Ziegenblutkörperchen und bei der Prüfung des Pferdeserums die Hammelblutkörperchen als die am wenigsten aviden erscheinen, ein Widerspruch, welcher wohl hinreicht, um die in

Rede stehende erste Deutung der Wechsbergschen Beobachtungen ad absurdum zu führen.

Somit bleibt uns also nur die Annahme übrig, daß die Auflösung der verschiedenartigen Blutkörperchen durch das Staphylotoxin nicht auf eine einzige wirksame Substanz zurückzuführen sein kann, sondern auf eine Anzahl von Partialhämolysinen bezogen werden muß, welchen eine Schar von Partialantitoxinen in den untersuchten Serumarten entspricht, wodurch, wie wir oben ausführlich dargelegt haben, die Wechsbergschen Beobachtungen eine sehr einfache und plausible Erklärung finden.

Diese Tatsachen sind nun in mehrfacher Hinsicht von Bedeutung für die serotherapeutischen Bestrebungen. Während man nämlich bisher ohne weiteres den im Tierversuch ermittelten Wirkungswert der antitoxischen Immunsera als Maßstab für deren Heilwirkung am Menschen anzusehen geneigt war, zeigen die Versuche Wechsbergs, daß dies nicht überall und unter allen Umständen zuzutreffen braucht und daß die im Laboratoriumsexperiment gefundenen Titerzahlen nur dann einen Schluß auf die therapeutische Leistungsfähigkeit eines bestimmten Serums beim Menschen gestatten, wenn bereits ausgedehnte klinische Beobachtungen gelehrt haben, daß ein derartiger Parallelismus tatsächlich zu Recht besteht. Für das Diphtherieheilserum kann dieser Nachweis wohl durch die tausendfältigen Erfahrungen am Krankenbette als erbracht gelten. Für jedes neu in die Therapie einzuführende Antitoxinserum wird man jedoch mit Wechsberg verlangen dürfen, daß erst besonders festgestellt werde, ob in der Tat der Tierversuch den richtigen Maßstab für diese Wirksamkeit beim Menschen abgibt oder nicht.

Ferner liefern uns die obigen Auseinandersetzungen über die Vielheit der Giftstoffe, welche von einer und derselben Art von Mikroorganismen produziert werden, einige wichtige Fingerzeige für eine verbesserte Antitoxingewinnung. Da nämlich die einzelnen Stämme einer Bakterienspezies, was ihre Toxinproduktion betrifft, zweifellos weder in quantitativer noch in qualitativer Hinsicht vollkommen miteinander übereinstimmen, sondern bald das eine, bald das andere Partialtoxin in größerer Menge produzieren, auch wohl einzelne Giftkomponenten absondern können, welche in den Kulturfiltraten anderer Rassen vollkommen fehlen, so ist klar, daß das Ziel einer rationellen Antitoxingewinnung sein muß, Heilsera zu gewinnen, welche möglichst alle diese verschiedenen Partialtoxine zu neutralisieren vermögen. Dies wird aber nach dem eben Gesagten nur dann gelingen, wenn zur Immunisierung nicht nur ein einzelner Bakterienstamm, sondern eine ganze Reihe derselben verwendet wird, wenn man sich also bemüht, polyvalente antitoxische Sera herzustellen. Diese werden unter günstigen Umständen ähnliche Vorteile darbieten können, wie wir dies früher von den polyvalenten bactericiden Seren auseinandergesetzt haben.

Noch auf andere Weise wird es übrigens manchmal gelingen, antitoxische Sera von möglichst hoher Polyvalenz und daher auch möglichst sicherer Heilwirkung zu erzeugen. Es werden nämlich naturgemäß nicht alle Tierspezies in gleicher Weise befähigt sein, auf jedes der einverleibten Partialtoxine mit der Produktion entsprechender Partialantitoxine zu reagieren, sondern jede Spezies wird, je nach der Beschaffenheit ihres Rezeptorenapparates, gewisse Giftkomponenten in dieser

Beziehung bevorzugen, andere hingegen unbeachtet lassen. Diesem offenbaren Mangel kann man nun — wie bei den baktericiden Seris — in einfachster Weise durch eine Mischung der von verschiedenen Tierspezies herrührenden Immunsera abhelfen, da hierbei die Chancen, möglichst differente Partialantitoxine zu vereinen, natürlich bedeutend größere sein werden, als bei Verwendung einer einzigen Tierart. Welche Spezies dabei für diese Zwecke am geeignetsten sein werden, das wird natürlich für jeden besonderen Fall von neuem untersucht werden müssen.

Wie man sieht, harren also auch auf dem so gründlich durchgearbeiteten Gebiete der Antitoxingewinnung noch manche Aufgaben und Probleme der Lösung, und es wird noch eines eifrigen Studiums bedürfen, bis jene Prinzipien, die man von einzelnen besonders günstig gelegenen Fällen abzuleiten in der Lage ist, allgemeine Anwendung gefunden haben werden und in ihrer vollen Tragweite gewürdigt werden können.

Literatur.

Dönitz, Deutsche med. Wochenschr., 1897.
Knorr, Münchn. med. Wochenschr., 1898.
Meyer u. Ransom, Arch. f. exper. Pathol., 1903.
Madsen, Zeitschr. f. Hyg., Bd. XXXII, 1899.
Kraus u. Lipschütz, Zeitschr. f. Hyg., Bd. XLVI, 1904.
Wechsberg, Zentralbl. f. Bakt., Bd. XXXIV, 1903.

Namenregister.

Sachregister.

Buchdruckerei v. Ant. Kämpfe, Jena.

